Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. P. Naumann

Zur Parallelresistenz gegen die neueren β-Laktam- und Aminoglykosidantibiotika

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

von
Michael Florack
Düsseldorf 1982

UNIV.
LIBRARY
IOWA

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0050

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. P. Naumann

Zur Parallelresistenz gegen die neueren β-Laktam- und Aminoglykosidantibiotika

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

von
Michael Florack
Düsseldorf 1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. G. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. H. Rosin

Koreferent
gez.: Doz. Dr.Dr. U. Borchar

Danksagung

Herrn Professor Dr. P. Naumann, Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Virologie der Universtität Düsseldorf, möchte ich an dieser Stelle für seine freundliche Unterstützung und die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes danken.

Herrn Professor Dr. H. Rosin gilt mein besonderer Dank für die Überlassung der Arbeit, seine Betreuung der Arbeit und für seine stete Hilfsbereitschaft.

Für die technische Hilfe danke ich der med.-techn. Assistentin Frau R. Löken.

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung 1

2. Resistenzmechanismen gramnegativer Stäbchenbakterien und Entwicklung der neuen ß-Laktam- und Aminoglykosidantibiotika 1

3. Material und Methode 5

3.1 Untersuchte Bakterienstämme 5
3.2 Geprüfte Antibiotika 5
3.3 Ansätze der Resistenzbestimmung 6
3.4 Auswertung der Hemmhofdurchmesser 7

4. Ergebnisse und Diskussion 9

4.1 Cephalosporine 9

4.1.1 Ergebnisse 9
4.1.2 Diskussion 15

4.1.2.1 Faktoren, die die antibakterielle Aktivität der Cephalosporine beeinflussen 15
4.1.2.2 Auswirkungen auf die Testergebnisse 17
4.1.2.3 Schlußfolgerungen 20

4.2 Carboxyl/Acylureido-Penicilline 22

4.2.1 Ergebnisse 22
4.2.2 Diskussion 26

4.2.2.1 Faktoren, die die antibakterielle Wirksamkeit der Carboxyl/Acylureido-Penicilline beeinflussen 26
4.2.2.2 Auswirkungen auf die Testergebnisse 27
4.2.2.3 Schlußfolgerungen 29

UNIV. LEIDEN FBL

Seite

4.3 Aminoglykoside 31

4.3.1 Ergebnisse 31

4.3.2 Diskussion 38

4.3.2.1 Faktoren, die die antibakterielle Aktivität der Aminoglykoside beeinflussen 38

4.3.2.2 Auswirkungen auf die Testergebnisse 39

4.3.2.3 Schlußfolgerungen 44

5. Zusammenfassung 46

6. Literaturverzeichnis 48

1. Einleitung

Das Antibiotikaangebot ist inzwischen auf über 200 verschiedene Medikamente angewachsen. Die bakteriologischen Laboratorien müssen daraus für die tägliche routinemäßige Resistenzbestimmung der angezüchteten Erreger eine enge Auswahl treffen. Diese Auswahl fällt leicht, wenn in einer Antibiotikagruppe absolute Parallelresistenz besteht, wie z.B. bei den Tetracyclinen oder den meisten Aminopenicillinen (20).

Dagegen gibt es zwischen den neuentwickelten Cephalosporinen, den Carboxyl/Acylureido-Penicillinen und den Aminoglykosiden Unterschiede in der antibakteriellen Aktivität, die die Angabe einer für die Gruppe repräsentativen Testsubstanz problematisch machen.

Daher wird in dieser Arbeit an Bakterienstämmen aus dem Indikationsgebiet dieser Antibiotika untersucht:

1. wie weit die Ergebnisse der Resistenzbestimmung gegen 6 neuere Cephalosporine, 4 Carboxyl/Acylureido-Penicilline und 5 Aminoglykoside jeweils untereinander übereinstimmen bzw. voneinander abweichen und
2. ob eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse speciesabhängig ist.

2. Resistenzmechanismen gramnegativer Stäbchenbakterien und Entwicklung der neuen ß-Laktam- und Aminoglykosidantibiotika

Der Hauptgrund für die aktuelle bakterielle Resistenzentwicklung ist die Ausbreitung von Resistenz-Plasmiden. Als Plasmide werden circuläre extrachromosomal gelegene DNS-Stränge in Bakterien bezeichnet, die die Produktion antibiotikainaktivierender Enzyme induzieren. Plasmide sind von einer Bakterienzelle auf andere übertragbar (5, 33). Sie führen zu einer raschen "infektiösen" Resistenzausbreitung. Die Übertragung von R-Faktoren und die Vermehrung resistenter Bakterien wird durch den Selektionsdruck der Antibiotika stimuliert. Unter Antibiotikaeinfluß wer-

den sensible Bakterien an der Vermehrung gehemmt, während die resistenten frei proliferieren können. Jede Behandlung mit Antibiotika führt zu einer Vermehrung der resistenten Bakterienstämme in der physiologischen Körperflora und zu einer sekundären Infektionsgefahr durch diese resistente Bakterienpopulation (13). Die zunehmende Resistenzentwicklung hat die Einführung neuer Antibiotika in den letzten Jahren stark beschleunigt.

Entwicklung der Penicilline: 1928 entdeckte Fleming die antibakterielle Wirkung eines zufällig auf eine Bakterienkulturplatte geratenen Schimmelpilzes (Penicillium notatum). Dies führte zur Reindarstellung von Penicillin G und seiner systematischen therapeutischen Anwendung (4). 1959 wurde der chemische Grundkörper des Penicillins, die 6-Aminopenicillansäure (6-APS), entdeckt. Das war die Voraussetzung für die Entwicklung neuer, halbsynthetischer Penicillingruppen, wie der Aminopenicilline, der penicillinasefesten Penicilline und anderer Penicilline.

1967 wurde als erstes Penicillin mit Aktivität gegen Pseudomonas Carbenicillin entdeckt. 1970 folgte Ticarcillin als weiteres Carboxyl-Penicillin. Durch Substitution der COOH Gruppe des Radikals von Carbenicillin mit Acylureidogruppen entstanden im Jahre 1974 die Acylureido-Penicilline Mezlocillin und Azlocillin.

ß-Laktam-Antibiotika hemmen die bakterielle Zellwandsynthese vor allem durch Inaktivierung der am Peptido-Glycan-Aufbau beteiligten Transpeptidasen (4, 27).

Die antibakterielle Aktivität der ß-Laktam-Antibiotika hängt von 3 Faktoren ab (17): von ihrer Affinität zu den Bindungsstellen, von ihrer Penetrationsfähigkeit ins Bakterieninnere und von der Stabilität gegen ß-Laktamasen. ß-Laktamasen sind Enzyme, die den ß-Laktamring in Penicillinen und Cephalosporinen öffnen und so die Antibiotika inaktivieren können (25).

Bei den gramnegativen Stäbchenbakterien befinden sich die ß-Laktamasen im periplasmatischen Raum zwischen Zellmembran und Zellwand. Die Carboxyl- und Acylureido-Penicilline penetrieren schnell durch den periplasmatischen Raum. Daher können sie trotz ihrer Labilität gegen ß-Laktamasen noch Bakterien hemmen, die

entweder ß-Laktamasen nur in geringen Mengen produzieren oder nur über ß-Laktamasen mit unpassendem Substratprofil verfügen. In beiden Situationen verläuft die Enzymkinetik, die Inaktivierung, im periplasmatischen Raum langsam. Auf Grund ihrer schnellen Penetration gelangen genügend intakte, antibakteriell effektive Moleküle dieser Penicilline in das Bakterieninnere. Die von Bakterienspecies zu Bakterienspecies, oft von Stamm zu Stamm, wechselnde Relation zwischen der Penetrationsgeschwindigkeit ins Bakterieninnere und der Inaktivierung im periplasmatischen Raum führt dazu, daß zwischen den neuen Antibiotika oft nur partielle Aktivitätsunterschiede bestehen und diese innerhalb einer Species von Stamm zu Stamm variieren. Dadurch wird es problematisch, Regeln für eine Parallelresistenz aufzustellen.

Entwicklung der Cephalosporine: 1945 wurde ein Cephalosporin aus Cephalosporium acremonium isoliert; es wurde später Cephalosporin C genannt. Seine antibakterielle Wirksamkeit war jedoch gering. Die Isolierung des chemischen Grundkörpers von Cephalosporin C 1961, der 7-Aminocephalosporansäure (7-ACS), öffnete die Tür zur Synthese halbsynthetischer Präparate.

Nach der ersten Generation der therapeutisch einsetzbaren Cephalosporine (Cephalothin 1962, Cephaloridin und Cefalexin 1964), folgte, angeführt von Cefazolin (1969 entwickelt), die zweite Generation. Partiell neue therapeutische Möglichkeiten eröffnete die dritte Generation mit Cefamandol, Cefuroxim und dem Cephamycin-Derivat Cefoxitin. Cefotaxim hat die sogenannte vierte Generation der Cephalosporine eingeleitet, zu der noch Lamoxactam und Cefoperazon gehören. In kurzer Zeit ist mit der Ausbietung von etwa 4-5 weiteren Cephalosporinen zu rechnen: Ceftriaxon, Ceftazidim, Ceftizoxim, Monobactame u.a. Diese große Zahl von Cephalosporinen ist Ausdruck der Bemühungen durch Modifikation der Seitenketten der 7-ACS die bakteriellen enzymatischen Resistenzmechanismen außer Kraft zu setzen. Die Stabilität der Cephalosporine und der Penicilline gegen ß-Laktamasen hängt entscheidend von der sterischen Konfiguration der ß-Laktam-Antibiotika und der Substratspezifität der jeweils vorliegenden ß-Laktamasen ab.

Entwicklung der Aminoglykoside: nach ihrer Herkunft kann unterteilt werden in Aminoglykoside aus Streptomyces Species und aus Micromonospora Species. Aus Streptomyces Species stammen Streptomycin (1944 von Waksman entdeckt), Neomycin (1949), Kanamycin (1955) und Tobramycin (1967 isoliert). Aus Micromonospora Species wurden 1963 Gentamicin und 1970 Sisomicin isoliert. Nach 1970 wurden halbsynthetische Aminoglykoside entwickelt. Kanamycin ist die Ausgangssubstanz für Dibekacin (1971) und Amikacin (1972). Netilmicin ist ein Aethylderivat des Sisomicin.

Die Aminoglykoside wirken durch irreversible Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese (5). Unterschiede in ihrer antibakteriellen Aktivität hängen vor allem von der Stabilität gegen Aminoglykosid-inaktivierende Enzyme ab (5, 34). Die Penetrationsfähigkeit der Aminoglykoside ins Bakterienzytoplasma ist für Unterschiede in der antibakteriellen Aktivität praktisch bedeutungslos, da alle untersuchten Aminoglykoside vergleichbar schlecht durch die Bakterienzellwand penetrieren. Bei gramnegativen Bakterien werden die Aminoglykosid-inaktivierenden Enzyme, die Aminoglykosidtransferasen, in den periplasmatischen Raum abgegeben. Ihrer hydrolytischen Aktivität entsprechend werden sie in drei Gruppen unterteilt (22, 34): N-Acetyltransferasen (AAC), O-Adenyltransferasen (AAD und ANT) und die O-Phosphotransferasen. Die Substratprofile der Aminoglykosidtransferasen können aus Tabelle 20 entnommen werden. Sind die von einer Bakteriengattung produzierten Aminoglykosid-inaktivierenden Enzyme bekannt, dann kann aus den Substratprofilen der Aminoglykosidtransferasen auf die antibakterielle Aktivität der einzelnen Aminoglykoside geschlossen werden.

3. Material und Methode

3.1 Untersuchte Bakterienstämme

Die Empfindlichkeitsprüfung erfolgt an:

- 100 Escherichia coli-Stämmen
- 100 Pseudomonas aeruginosa-Stämmen
- 100 Klebsiella-Stämmen
- 50 Stämmen Indol-positiver Proteus-Arten
- 50 Enterobacter-Stämmen
- 50 Serratia marcescens-Stämmen.

Es handelt sich um frische Isolate aus dem Untersuchungsgut des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Virologie der Universität Düsseldorf.

Die ausgesuchten Bakterienstämme stammen aus verschiedenen Krankenhäusern im Umkreis von Düsseldorf oder von den Stationen des Universitäts-Klinikums. Bei der Auswahl der Stämme wird vermieden, daß ein und derselbe Hospitalkeim mehrfach in diese Studie einbezogen wird.

3.2 Geprüfte Antibiotika

1. Cephalosporine

Aus der Gruppe der Cephalosporine werden untersucht:

Generic	Handelsname u. Hersteller
Cefazolin	Elzogramm (Lilly)
	Gramaxin (Boehringer-MA)
	Zolicef (Lappe/Bristol)
Cefamandol	Mandokef (Lilly)
Cefuroxim	Zinacef (Hoechst/Glaxo)
Cefoxitin	Mefoxitin (Sharp u. Dohme)
Cefazedon	Refosporin (Merck)
Cefotaxim	Claforan (Hoechst)

2. Carboxyl/Acylureido-Penicilline

Aus der Gruppe der Carboxyl/Acylureido-Penicilline werden untersucht:

Generic	Handelsname u. Hersteller
Carbenicillin	Anabactyl (Beecham/Wülfing)
	Microcillin (Bayer)
Ticarcillin	Aerugipen (Beecham/Wülfing)
Mezlocillin	Baypen (Bayer)
Azlocillin	Securopen (Bayer)

3. Aminoglykoside

Aus der Gruppe der Aminoglykoside werden untersucht:

Generic	Handelsname u. Hersteller
Gentamicin	Refobacin (Merck)
	Sulmycin (Byk Essex)
Tobramycin	Gernebcin (Lilly)
Sisomicin	Extramycin (Bayer)
	Pathomycin (Byk-Essex)
Dibekacin	Orbicin (Pfizer)
Amikacin	Biklin (Grünenthal/Bristol)

3.3 Ansätze der Resistenzbestimmung

Die Resistenzbestimmungen werden nach den Empfehlungen der International Collaborative Study (ICS) durchgeführt (7). Diese Methode ermöglicht eine normierte, gleichmäßige Einsaatdichte auf den Testplatten. Die Hemmhofdurchmesser werden mit einer Schublehre auf 0,1 mm genau abgelesen und protokolliert.

Alle Testblättchen werden von der Firma Becton-Dickinson bezogen. Bei Cephalosporinen sind die Testblättchen einheitlich mit 30 µg/Blättchen beschickt, bei den Aminoglykosiden einheit-

lich mit 10 µg/Blättchen. Die Carbenicillin-Testblättchen enthalten 100 µg Substanz, die Ticarcillin-Blättchen 75 µg und die Testblättchen von Mezlocillin und Azlocillin jeweils 30 µg.

Gegen die Cephalosporine wird die Empfindlichkeit von Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter und der Indol-positiven Proteusarten geprüft. Gegen die Carboxyl- und Ureidopenicilline wird die Sensibilität von Enterobacter, Indol-positiven Proteusarten und Pseudomonas untersucht. Bei den Aminoglykosiden werden Resistenzbestimmungen mit Klebsiella, Enterobacter, Indol-positiven Proteusarten, Serratia marcescens und Pseudomonas durchgeführt.

3.4 Auswertung der Hemmhofdurchmesser

Die nachstehenden Hemmhofdurchmesser gelten als Grenzwerte für die Einordnung in die Bewertungsstufen "sensibel (S)", "mäßig sensibel (MS)" und "resistent (R)". Die Grenzwerte basieren auf den zur Zeit vorliegenden DIN-Empfehlungen bzw. auf im Normenausschuß zur Zeit erst diskutierten Empfehlungen (6, 30, 31).

Chemotherapeutikum	sensibel ab	mäßig-sensibel bis unter ab		resistent unter
	mm	mm	mm	mm
Cefazolin	24	24	19	19
Cefamandol	26	26	17	17
Cefuroxim	26	26	20	20
Cefoxitin	26	26	17	17
Cefazedon	24	24	19	19
Cefotaxim	30	30	20	20
Carbenicillin	20	20	16	16
Ticarcillin	18	18	13	13
Mezlocillin	22	22	16	16
Azlocillin	18	18	13	13
Gentamicin	21	21	17	17
Tobramycin	21	21	17	17
Sisomicin	21	21	17	17
Dibekacin	21	21	17	17
Amikacin	17	17	12	12

Tabelle 1: Bewertungsgrenzen ("break-points") für Hemmhofdiameter bei der Empfindlichkeitsprüfung im Agardiffusions-Blättchentest

Nach der Resistenzbestimmung wird der jeweilige Hemmhofdiameter in einer Liste protokolliert. Die Beurteilung erfolgt anschließend an Hand der in Tabelle 1 aufgeführten Werte. Die Summe der Beurteilungen für jede untersuchte Bakterienspecies ist in Tabelle 2 für die Cephalosporine, in Tabelle 8 für die Carboxyl/Acylureido-Penicilline und in Tabelle 13 für die Aminoglykoside angegeben.

4. Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse, die mit den drei Antibiotikagruppen - Cephalosporine, Carboxyl/Acylureido-Penicilline und Aminoglykoside - erzielt werden, sind im folgenden unter dreierlei Aspekten dargestellt:

1. als summarische Übersicht
2. als Anzahl der Abweichungen der Aktivität der neueren Antibiotika im Vergleich zu den konventionellen Testsubstanzen
3. als Prozentsatz, in dem die Sensibilitätsurteile für die neueren Antibiotika besser bzw. schlechter ausfallen als die für die Testsubstanzen.

4.1 Cephalosporine

4.1.1 Ergebnisse

Summarische Übersicht:

Tabelle 2 vermittelt einen summarischen Überblick über das Sensiblitätsverhalten der untersuchten Stammkollektive gegen Cephalosporine.

	Cefazolin 30 µg			Cefamandol 30 µg			Cefuroxim 30 µg			Cefoxitin 30 µg			Cefazedon 30 µg			Cefotaxim 30 µg		
"break- µg/ml	4		16	2		16	2		8	2		16	4		16	1		8
points" mm	24		19	26		17	26		20	26		17	24		19	30		20
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
E. coli n = 100	77	20	3	86	14	0	28	69	3	80	14	6	62	31	7	96	4	0
Klebsiella n = 100	38	28	34	36	36	28	30	52	18	70	24	6	31	15	54	96	3	1
Enterobacter n = 50	0	0	100	34	24	42	0	42	58	4	14	82	0	0	100	80	12	8
Indol-pos. Proteus n = 50	12	0	88	44	36	20	12	18	70	54	44	2	8	2	90	100	0	0

Tabelle 2: Prozentsatz sensibler, mäßig-sensibler und resistenter Stämme von E. coli, Klebsiella, Enterobacter und Indol-pos. Proteus im ICS-(WHO)-Blättchentest

Das Urteil für Cefazolin gegen E. coli ist mit dem für Cefamandol, Cefoxitin, Cefazedon und Cefotaxim vergleichbar. Die Quote sensibler Stämme variiert zwischen 62-86 %. Lediglich für Cefuroxim ergibt sich mit einem Prozentsatz von 28 % sensibler E. coli-Stämme eine deutliche Abweichung von den übrigen geprüften Cephalosporinen.

Gegen Klebsiella zeigen die neueren Cephalosporine eine sehr unterschiedliche Wirksamkeit. Weniger als die Hälfte der untersuchten Stämme sind gegen Cefazolin, Cefamandol, Cefuroxim und Cefazedon sensibel. Andererseits zeigen Cefoxitin eine gute und Cefotaxim eine ausgezeichnete Wirksamkeit gegen Klebsiella.

Cefazolin, Cefuroxim, Cefoxitin und Cefazedon sind gegen Enterobacter praktisch unwirksam. Davon weichen Cefamandol mit mäßiger (34 % sensible Stämme) und Cefotaxim mit sehr guter Aktivität (80 % sensible Stämme) ab.

Das Urteil für Cefazolin gegen die Indol-positiven Proteus-Stämme ist mit dem für Cefuroxim und Cefazedon vergleichbar. Die Quote empfindlicher Stämme liegt bei nur 8-12 %. Cefamandol

und Cefoxitin erweisen sich als erheblich wirksamer. Auf Cefotaxim sind dagegen alle untersuchten Proteus-Stämme sensibel.

Abweichungen im Vergleich zu Cefazolin:

Die Tabellen 3, 4, 5, 6 veranschaulichen wie sich die Aktivität der untersuchten Cephalosporine gegen die jeweils Cefazolin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und -reistenten Stämme der untersuchten Escherichia coli-, Klebsiella-, Enterobacter und Proteus-Stämme verhält. Hier kommen die stammspezifischen Unterschiede in der Penetrationskinetik der Antibiotika durch die Zellwand und in der Kinetik der inaktivierenden Enzyme zum Ausdruck. Die Zahlen entsprechen nicht Prozentzahlen, sondern der jeweiligen Anzahl der Stämme.

E. coli Stämme

n = 100	Cefamandol			Cefuroxim			Cefoxitin			Cefazedon			Cefotaxim		
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
CEZ=S (n = 77)	74	3	0	26	51	0	70	7	0	61	16	0	74	3	0
CEZ=MS (n = 20)	11	9	0	1	18	1	10	6	4	2	13	5	20	0	0
CEZ-R (n = 3)	0	1	0	0	2	1	0	1	2	0	1	2	2	1	0

Tabelle 3: Aktivität der neueren Cephalosporine gegen die Gruppe der Cefazolin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und -resistenten Escherichia coli-Stämme

Von den 77 Cefazolin-sensiblen E. coli-Stämmen sind zwischen 61 und 74 ebenfalls empfindlich auf Cefamandol, Cefoxitin, Cefazedon und Cefotaxim. Nur wenige der Cefazolin-sensiblen Stämme erweisen sich gegen diese 4 Cephalosporine als mäßig-sensibel. Mäßig-sensibel ist dagegen die Mehrheit dieser Stämme gegen Cefuroxim. Kein Cefazolin-sensibler Stamm ist gegen ein anderes Cephalosporin resistent.

Die 20 gegen Cefazolin mäßig-sensiblen Stämme sind in 9-18 Fällen auch gegen Cefamandol, Cefuroxim und Cefazedon mäßig-

sensibel. Cefoxitin weist 10 sensible, 6 mäßig-sensible und 4 resistente Ergebnisse auf, wohingegen alle 20 Cefazolin mäßig-sensiblen E. coli-Stämme auf Cefotaxim sensibel sind.

Die 3 gegen Cefazolin-resistenten Stämme erweisen sich auch gegen die anderen untersuchten Cephalosporine als resistent oder bestenfalls als mäßig-sensibel. Lediglich Cefotaxim kann gegen 2 der 3 Cefazolin-resistenten E. coli-Stämme als gut wirksam deklariert werden.

Klebsiella-Stämme

n = 100	Cefamandol			Cefuroxim			Cefoxitin			Cefazedon			Cefotaxim		
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
CEZ=S (n = 38)	31	7	0	21	16	1	35	3	0	30	8	0	38	0	0
CEZ=MS (n = 28)	4	17	7	8	17	3	21	7	0	1	8	19	28	0	0
CEZ=R (n = 34)	1	12	21	0	21	13	14	14	6	0	1	33	31	2	1

Tabelle 4: Aktivität der neueren Cephalosporine gegen die Gruppe der Cefazolin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und -resistenten Klebsiella-Stämme

Fast alle 38 Cefazolin-sensiblen Klebsiella-Stämme sind auch gegen Cefoxitin und Cefotaxim empfindlich. Für Cefamandol und Cefazedon resultiert nur bei 31 bzw. 30 Stämmen das gleiche Urteil. Bei Cefuroxim ergeben sich jedoch für 17 von 38 Cefazolin-sensiblen Klebsiella-Stämmen schlechtere Beurteilungen, wozu auch ein Cefuroxim-resistenter Stamm zählt. Sonst ist kein Cefazolin-sensibler Klebsiella-Stamm gegen eines der übrigen untersuchten Cephalosporine resistent, jedoch schwankt die Zahl der mäßig-sensiblen Stämme zwischen 3 (für Cefoxitin) und 16 (für Cefuroxim). Alle Cefazolin-sensiblen Stämme sind ebenfalls gut auf Cefotaxim empfindlich.

Die 28 Cefazolin-mäßig-sensiblen Stämme zeigen für Cefuroxim ähnliche Ergebnisse. Deutlich besser wirken Cefoxitin und vor allem Cefotaxim.

Die Cefazolin-resistenten Klebsiella-Stämme sind nahezu alle auch gegen Cefazedon resistent. Gegen Cefamandol und Cefuroxim ist etwa die Hälfte mäßig-empfindlich. Gegen Cefoxitin sind 40 % der Cefazolin-resistenten Klebsiellen voll empfindlich, 40 % mäßig-empfindlich und nur 20 % ebenfalls resistent.

Cefotaxim erweist sich bei den meisten der Cefazolin-resistenten Klebsiellen noch als gut wirksam.

Enterobacter-Stämme

n = 50	Cefamandol			Cefuroxim			Cefoxitin			Cefazedon			Cefotaxim		
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
CEZ=S (n = 0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CEZ=MS (n = 0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CEZ=R (n = 50)	17	12	21	0	21	29	2	7	41	0	0	50	40	6	4

Tabelle 5: Aktivität der neueren Cephalosporine gegen die Gruppe der Cefazolin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und -resistenten Enterobacter-Stämme

Kein Enterobacter-Stamm kann als Cefazolin-sensibel deklariert werden. Von den 50 Cefazolin-resistenten Enterobacter-Stämmen erweisen sich zwischen 29 und 50 ebenfalls gegen Cefuroxim, Cefoxitin und Cefazedon als resistent. Cefamandol und vor allem Cefotaxim sind jedoch wirksamer.

Indol-positive Proteus-Stämme

n = 50	Cefamandol			Cefuroxim			Cefoxitin			Cefazedon			Cefotaxim		
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
CEZ=S (n = 6)	6	0	0	4	2	0	6	0	0	4	1	1	6	0	0
CEZ=MS (n = 0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CEZ=R (n = 44)	16	18	10	2	7	35	21	22	1	0	0	44	44	0	0

Tabelle 6: Aktivität der neueren Cephalosporine gegen die Gruppe der Cefazolin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und resistenten Indol-positiven Proteus-Stämme

Die 6 Cefazolin-sensiblen Indol-positiven Proteus-Stämme sind auch gegen Cefamandol, Cefoxitin und Cefotaxim empfindlich. Für Cefuroxim und Cefazedon ergeben sich ungünstigere Bewertungen.

Die 44 Cefazolin-resistenten Stämme zeigen für Cefuroxim und Cefazedon ähnliche Ergebnisse. Cefamandol, Cefoxitin und in besonderem Maße Cefotaxim (100 % sensible Stämme) erweisen sich als bedeutend wirksamer.

Vor- und Nachteile im Vergleich zu Cefazolin

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse noch einmal nach dem Prozentsatz der identischen, der jeweils besseren und der jeweils schlechteren (schl.) Aktivitätsurteile im Vergleich zum Urteil für Cefazolin zusammengefaßt.

	E. coli			Klebsiella			Enterobacter			Indol + Proteus		
Urteil	ident.	bes-ser	schl.	ident.	bes-ser	schl.	ident.	bes-ser	schl.	ident.	bes-ser	sch
Cefamandol	83	14	3	69	17	14	42	58	0	32	68	0
Cefuroxim	45	3	52	51	29	20	58	42	0	78	18	4
Cefoxitin	78	11	11	48	49	3	82	18	0	14	86	0
Cefazedon	76	3	21	71	2	27	100	0	0	96	0	4
Cefotaxim	74	21	5	39	61	0	8	92	0	12	88	0

Tabelle 7: Prozentsatz der identischen- und abweichenden Sensibilitätsurteile für Cefamandol, Cefuroxim, Cefoxitin, Cefazedon und Cefotaxim im Vergleich zum Urteil für Cefazoli

Es ist wiederum die hohe Übereinstimmung der Ergebnisse bei E. coli erkennbar. Cefoxitin und Cefazedon wirken bei ungefähr 10-20 % der Stämme schlechter als Cefazolin. Cefuroxim dagegen erhält bei 52 % schlechtere Beurteilungen.

Gegen Klebsiella wirken Cefamandol, Cefuroxim und Cefazedon in bis zu 30 % der untersuchten Stämme schlechter, während Cefoxitin in 49 % und Cefotaxim in 61 % stärker wirksam sind als

Cefazolin.

Gegen Enterobacter ist Cefazedon ebenso unwirksam wie Cefazolin. Die anderen Cephalosporine zeigen zum Teil eine bessere Aktivität. Erst Cefotaxim ist gegen diese Bakteriengattung deutlich besser wirksam als die übrigen geprüften Cephalosporine.

Gegen Indol-positive Proteus-Stämme besitzen Cefazolin und Cefazedon übereinstimmend keine Aktivität. Cefuroxim ist etwas besser wirksam. Als deutlich wirksamer erweisen sich Cefamandol, Cefoxitin und in besonderem Maße Cefotaxim.

4.1.2 Diskussion

4.1.2.1 Faktoren, die die antibakterielle Aktivität der Cephalosporine beeinflussen

Für die Aktivitätsunterschiede der zur Gruppe der ß-Laktam-Antibiotika gehörenden Cephalosporine sind im wesentlichen drei Faktoren verantwortlich:

1. die ß-Laktamase-Stabilität des jeweiligen Cephalosporins
2. die Penetrationsfähigkeit des Cephalosporins durch die Bakterienzellwand
3. die Affinität zu den Bindungsstellen.

Ad 1.: Die ß-Laktamase-Stabilität der Cephalosporine ist sehr unterschiedlich. Die größte Stabilität der hier untersuchten Substanzen besitzen Cefotaxim und Cefoxitin (15, 26), gefolgt von Cefuroxim und Cefamandol (14). Cefazolin weist von den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Cephalosporinen die geringste ß-Laktamase-Stabilität auf.

Ad 2.: Auch in bezug auf die Penetrationsfähigkeit ins Bakterieninnere weichen die Cephalosporine erheblich voneinander ab. Eine sehr gute Penetrationsfähigkeit besitzen Cefamandol, Cefazolin und Cefotaxim. Cefoxitin und Cefuroxim weisen eine geringere Penetrationsfähigkeit auf (23).

Ad 3.: Die Affinität der Cephalosporine zu ihren Bindungsstellen ist im einzelnen wenig bekannt. Ihr Einfluß auf die Untersuchungsergebnisse dieser Studie ist schwer abzuschätzen.

Diese drei Faktoren wirken zusammen,und die einzelnen Cephalosporine besitzen die entsprechenden Eigenschaften in unterschiedlichem Maße. Darüber hinaus sind diese drei Faktoren bei den untersuchten Bakteriengattungen von unterschiedlicher Bedeutung. Sie beeinflussen die antibakterielle Wirksamkeit der Cephalosporine in unterschiedlicher Stärke und sorgen auf diese Weise für die Aktivitätsunterschiede der Cephalosporine.

Trotz der theoretischen Kenntnisse über die bakteriellen Resistenzmechanismen gelingt aber nicht immer eine befriedigende Erklärung der experimentellen Ergebnisse. Dies hat folgende Gründe:

1. Neben den bisher isolierten ß-Laktamasen gibt es unbekannte ß-Laktamasen, die oft für eine Diskrepanz zwischen erwartetem und realem Ergebnis sorgen.
2. Über eine unterschiedliche Affinität der untersuchten ß-Laktam-Antibiotika zu ihren Bindungsstellen liegen zur Zeit keine detaillierten Kenntnisse vor.
3. Im Rahmen der fortlaufenden Resistenzentwicklung können einzelne Bakterienstämme eine schlechter penetrierbare Zellwand bekommen und auch ihre Bindungsstellen ändern.

Es ist möglich, für das Resistenzverhalten der untersuchten Bakterien in einigen Fällen eine befriedigende Erklärung zu finden. Da aber die Kenntnisse über die bakteriellen Resistenzmechanismen und ihre biologische Veränderbarkeit noch recht lückenhaft sind, muß in vielen Fällen das Resistenzverhalten hingenommen werden, ohne daß genaue Angaben über das Zustandekommen gemacht werden können.

4.1.2.2 Auswirkungen auf die Testergebnisse

Die aufgeführten Faktoren haben bei E. coli offenbar keine große Bedeutung. Aus den Ergebnissen (Tabelle 2) ist ersichtlich, daß die Aktivität von Cefazolin gegen E. coli in den meisten Fällen mit der Aktivität der übrigen geprüften Cephalosporine identisch ist. Die Übereinstimmungsrate zwischen Cefazolin, Cefamandol, Cefoxitin, Cefazedon und Cefotaxim liegt für die 77 % Cefazolin-sensiblen E. coli-Stämme bei 75 % und mehr (Tabelle 3). Keiner der Cefazolin-sensiblen E. coli-Stämme ist gegen eines der übrigen geprüften Cephalosporine resistent. Diese beiden Ergebnisse sprechen für eine Übertragbarkeit des Urteils der Resistenzbestimmung mit Cefazolin auf Cefamandol, Cefoxitin, Cefazedon und Cefotaxim, wenn die E. coli-Stämme gegen Cefazolin empfindlich sind.

Cefuroxim fällt aus diesem Rahmen heraus. Die meisten Cefazolin-sensiblen E. coli-Stämme sind gegen Cefuroxim nur mäßig-sensibel (Tabelle 2). Der Grund hierfür liegt in der geringen Dosierungsempfehlung des Herstellers. Wird Cefuroxim auf Grund des Urteils "mäßig-sensibel" in den höheren der empfohlenen Dosierungen eingesetzt, dürfte seine Wirksamkeit gegen E. coli ebenso gut sein wie die der übrigen Cephalosporine.

Bei der kleinen Gruppe von 20 % mäßig-sensiblen und 3 % resistenten E. coli-Stämmen ist das Verhalten von Cefamandol, Cefuroxim, Cefoxitin, Cefazedon und Cefotaxim uneinheitlich. Aus den Ergebnissen in Tabelle 3 resultiert, daß für Cefazedon und Cefuroxim kein besseres, für Cefamandol und Cefoxitin nur ein etwas günstigeres Urteil als für Cefazolin erwartet werden darf. Dagegen können fast alle der Cefazolin-mäßig-sensiblen und -resistenten E. coli-Stämme gegen Cefotaxim als gut empfindlich deklariert werden. Diese herausragende Rolle gewinnt Cefotaxim durch seine gute Penetrationsfähigkeit in das Bakterieninnere plus seiner guten ß-Laktamase-Stabilität.

Die Hauptursache für die Resistenz von Klebsiella liegt in der Produktion von ß-Laktamasen (15). So entscheidet die ß-Laktamase-Stabilität des jeweiligen Cephalosporins wesentlich über die Wirksamkeit gegen Klebsiella. Da Cefazolin eine im Vergleich zu den anderen Cephalosporinen geringe ß-Laktamase-Stabilität besitzt,

sind die 38 % Cefazolin-sensiblen Klebsiella-Stämme im allgemeinen auch gegen die übrigen geprüften Cephalosporine sensibel. Die Quot der übereinstimmenden Ergebnisse zwischen Cefazolin, Cefamandol, Cefuroxim, Cefoxitin, Cefazedon und Cefotaxim liegt für die Cefazolin-sensiblen Klebsiella-Stämme bei 80 % und darüber (Tabelle 4). Ein Cefazolin-sensibler Klebsiella-Stamm erweist sich jedoch als Cefuroxim-resistent. Hier äußert sich die bessere Penetrationsfähigkeit von Cefazolin im Vergleich zu Cefuroxim. Cefuroxim erfährt weiterhin durch seine kürzere Halbwertzeit im Serum und die niedrigen Dosierungsempfehlungen eine strengere Beurteilung.

Ein besonderes Interesse verdient die Analyse der 28 gegen Cefazolin mäßig-sensiblen und 34 resistenten Klebsiella-Stämme, weil speziell hier therapeutische Fortschritte durch die neuen Cephalosporine sichtbar werden können. Doch bei der Mehrzahl der untersuchten Cefazolin-mäßig-sensiblen und -resistenten Klebsiella-Stämme resultiert für Cefamandol, Cefuroxim und Cefazedon kein besseres Ergebnis als für Cefazolin (Tabelle 4). Die ß-Laktamase-Stabilität dieser Cephalosporine ist noch nicht ausreichend höher als bei Cefazolin. Daher erübrigt sich bei Klebsiella eine gesonderte Resistenzbestimmung mit Cefamandol, Cefuroxim und Cefazedon.

Eine breite Mehrheit der 62 Cefazolin-mäßig-sensiblen und -resistenten Klebsiella-Stämme kann aber auf Cefoxitin und Cefotaxim als gut empfindlich deklariert werden. Cefotaxim zeigt eine noch bessere Wirksamkeit als Cefoxitin. Während sich 6 % der untersuchten Klebsiella-Stämme als Cefoxitin-resistent erweisen, ist nur 1 dieser Klebsiella-Stämme ebenfalls auch gegen Cefotaxim resistent (Tabelle 4). Andere Autoren bestätigen die gute Wirksamkeit von Cefoxitin und Cefotaxim gegen Klebsiella (18, 30). Die überaus gute Wirksamkeit läßt sich durch die hervorragende ß-Laktamase-Stabilität von Cefotaxim und Cefoxitin erklären (15, 26). Im Vergleich zum schlecht ins Bakterieninnere penetrierenden Cefoxitin wird die Wirksamkeit von Cefotaxim durch eine sehr gute Penetrationsfähigkeit ins Bakterieninnere und wahrscheinlich auch durch eine gute Affinität zu den Bindungsstellen verbessert (12a), daß Cefotaxim Klebsiellen bereits in sehr niedrigen Konzentrationen hemmt.

Bei Enterobacter führen verschiedene Faktoren, die im folgenden diskutiert werden, zur Inaktivierung der Cephalosporine. Alle untersuchten Enterobacter-Stämme sind gegen Cefazolin und Cefazedon resistent (Tabelle 2). Auch Cefoxitin erweist sich gegen 82 % der untersuchten Stämme als unwirksam, obwohl es eine gute ß-Laktamase-Stabilität besitzt. Die Cefoxitin-Resistenz scheint ein spezies-spezifisches chromosomales Merkmal vieler Enterobacter-Stämme zu sein (28). Diese "intrinsic"-Resistenz gegen Cefoxitin ist unabhängig von ß-Laktamasen (19). Wichtiger scheint die Penetrationsfähigkeit ins Bakterieninnere zu sein. Cefamandol zeigt gegen 60 % der untersuchten Enterobacter-Stämme ein günstigeres Urteil als Cefazolin. Da die ß-Laktamase-Stabilität von Cefamandol geringer ist als die von Cefoxitin, dürfte sich seine gute Penetrationsfähigkeit ins Bakterienzytoplasma vorteilhaft auf die antibakterielle Aktivität gegen diese Bakteriengattung auswirken. Unbefriedigende Ergebnisse mit den obengenannten Cephalosporinen bei Enterobacter werden in der Literatur ebenfalls angegeben (11).

Wie schon bei den anderen untersuchten Bakterien-Species bildet Cefotaxim wieder eine Ausnahme. 80 % der Stämme sind Cefotaxim-sensibel, die Quote der resistenten Stämme liegt bei weniger als 10 %. Die Angaben anderer Autoren sind mit diesen Ergebnissen vergleichbar (11, 18, 30). Cefotaxim verdankt seine gute Wirksamkeit dem Zusammenwirken einer ausgezeichneten ß-Laktamase-Stabilität und einer guten Penetrationsfähigkeit ins Bakterieninnere.

Bei den Indol-positiven Proteus-Stämmen ist der Einfluß der drei Faktoren auf die antibakterielle Wirksamkeit der Cephalosporine wieder gut ableitbar. So ist Cefazolin wegen seiner geringen ß-Laktamase-Stabilität gegen 88 % der untersuchten Proteus-Stämme unwirksam (Tabelle 2). Die Aktivität der übrigen Cephalosporine gegen die Cefazolin-resistenten Proteus-Stämme nimmt mit steigender ß-Laktamase-Stabilität zu. Bei vergleichbarer ß-Laktamase-Stabilität führt eine bessere Penetrationsfähigkeit ins Bakterieninnere zu günstigeren Ergebnissen. Cefamandol und Cefuroxim besitzen eine ähnliche ß-Laktamase-Stabilität (12). Wegen der besseren Penetrationsfähigkeit von Cefamandol zeigen sich aber gegen die Cefazolin-resistenten Proteus-Stämme für Cefamandol in 68 % günstigere Ergebnisse, wohingegen Cefuroxim nur in 18 % eine stärkere Aktivität als Cefazolin aufweist (Tabelle 6).

Für die beiden gut gegen Proteus wirksamen Cephalosporine - Cefoxitin und Cefotaxim - trifft ein ähnlicher Wirkungsmechanismus zu. Sowohl Cefoxitin als auch Cefotaxim besitzen eine sehr gute ß-Laktamase-Stabilität (15, 25, 26, 28). Die Ergebnisse der Resistenzbestimmungen zeigen jedoch eine deutlich höhere Aktivität von Cefotaxim. Während 54 % der untersuchten Proteus-Stämme auf Cefoxitin sensibel sind, können alle untersuchten Proteus-Stämme als gut empfindlich auf Cefotaxim deklariert werden (Tabelle 2)! Die Ursachen für die ausgezeichnete Aktivität von Cefotaxim sind sowohl in der hervorragenden ß-Laktamase-Stabilität als auch in der guten Penetrationsfähigkeit ins Bakterieninnere zu suchen. Cefoxitin besitzt jedoch eine geringere Penetrationsfähigkeit als Cefotaxim. Daher ist Cefoxitin auch dem Cefotaxim unterlegen.

4.2.3 Schlußfolgerungen

Für die 77 % Cefazolin-sensiblen E. coli-Stämme ist das Ergebnis der Resistenzbestimmung von Cefazolin auf Cefamandol, Cefoxitin, Cefazedon und Cefotaxim übertragbar. Diese Aussage trifft jedoch für Cefuroxim nicht zu. Die meisten Cefazolin-sensiblen E. coli-Stämme sind gegen Cefuroxim mäßig-sensibel.

Bei den 20 % Cefazolin-mäßig-sensiblen oder resistenten E. coli-Stämmen muß die Empfindlichkeit gegen Cefoxitin, Cefamandol und Cefotaxim gesondert geprüft werden, da vor allem Cefotaxim und Cefamandol eine sehr viel bessere Wirkung gegen C. coli besitzen. Hierauf wird auch in anderen Untersuchungen hingewiesen (17, 28, 30).

Für die Cefazolin-sensiblen Klebsiella-Stämme ist das Ergebnis der Resistenzbestimmung von Cefazolin auf Cefamandol, Cefoxizin, Cefazedon und Cefotaxim übertragbar.

Bei den Cefazolin mäßig-sensiblen und -resistenten Klebsiella-Stämmen zeigen Cefamandol, Cefazedon und Cefuroxim keine besseren Sensibilitätsurteile als Cefazolin. So erscheint eine gesonderte Resistenzbestimmung mit diesen Antibiotika nicht sinnvoll. Da Cefotaxim und Cefoxitin gegen Klebsiella bedeutend wirksa

mer sind als Cefazolin, darf als Empfehlung für die Praxis gegeben werden: Cefoxitin und Cefotaxim sind bei Cefazolin-resistenten Klebsiella-Stämmen gesondert zu prüfen.

Cefazolin, Cefazedon und Cefoxitin sind gegen Enterobacter unwirksam, eine Empfindlichkeitsprüfung erübrigt sich. Eine Resistenzprüfung könnte auf Cefamandol und Cefotaxim beschränkt werden, wobei besonders Cefotaxim gegen Enterobacter gut wirksam ist.

Die Mehrheit der untersuchten Indol-positiven Proteus-Stämme ist gegen Cefazolin, Cefazedon und Cefuroxim resistenz. Cefamandol ist etwas besser wirksam, Cefoxitin und ganz besonders Cefotaxim zeigen eine sehr gute Aktivität gegen Proteus. Eine nachträgliche Resistenzbestimmung von Cefazolin-resistenten Indol-positiven Proteus-Stämmen kann sich auf Cefoxitin und Cefotaxim beschränken.

Zusammengefaßt ergeben sich folgende Indikationen zur nachträglichen Empfindlichkeitsprüfung Cefazolin-resistenter Stämme:

- Cefamandol plus Cefotaxim bei E. coli und Enterobacter.
- Cefoxitin plus Cefotaxim bei Klebsiella und Indol-positiven Proteus-Species.

4.2 Carboxyl/Acylureido-Penicilline

4.2.1 Ergebnisse

Summarische Übersicht:

Tabelle 7 vermittelt einen summarischen Überblick über das Sensibilitätsverhalten der untersuchten Stammkollektive gegen die Carboxyl/Acylureido-Penicilline.

	Carbenicillin (100 µg)			Ticarcillin (75 µg)			Mezlocillin (30 µg)			Azlocillin (30 µg)		
"break- µg/ml	32		128	32		128	4		16	8		32
points" mm	20		14	18		12	22		17	20		15
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
Pseudomonas aeruginosa n = 100	66	20	14	84	11	5	8	48	44	80	11	9
Enterobacter n = 50	68	0	32	68	0	32	66	4	30	48	20	32
Indol-pos Proteus n = 50	80	8	12	84	4	12	84	6	10	72	10	18

Tabelle 8: Prozentsatz sensibler, mäßig-sensibler und resistenter Stämme von Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter und Indol-positiven Proteusspecies im ICS (WHO)-Blättchentest

Gegen Pseudomonas sind Azlocillin und Ticarcillin gut wirksam. Die Quote sensibler Stämme variiert zwischen 80-84 %. Die Aktivität von Carbenicillin ist mit 66 % sensiblen Pseudomonas-Stämmen etwas geringer. Dagegen zeigt Mezlocillin mit nur 8 % sensiblen Ergebnissen eine geringe Aktivität gegen Pseudomonas.

Für Enterobacter ist das Urteil der Resistenzbestimmung von Carbenicillin auf Ticarcillin und Mezlocillin übertragbar. Die Quote empfindlicher Stämme liegt jeweils bei 66-68 %. Azlocillin

zeigt eine etwas geringere Aktivität (48 % sensible Stämme).

Ähnlich ist die Situation bei den Indol-positiven Proteus-Stämmen. Das Urteil für Carbenicillin ist mit dem für Ticarcillin und Mezlocillin vergleichbar. Azlocillin ist etwas schlechter wirksam. Insgesamt gesehen sind die geprüften Carboxyl/Acylureido-Penicilline gegen Proteus aber stärker wirksam (Carbenicillin, Ticarcillin und Mezlocillin 80-85 % sensible Stämme; Azlocillin 72 % sensible Stämme) als gegen Enterobacter.

Abweichungen im Vergleich zu Carbenicillin:

Die Tabellen 9, 10, 11 veranschaulichen, wie sich Ticarcillin und die Acylureido-Penicilline jeweils bei Carbenicillin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und -resistenten Stämmen der Gattungen Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter und Proteus verhalten. Hier kommen die stammspezifischen Unterschiede zum Ausdruck. Die angegebenen Zahlen entsprechen nicht Prozentzahlen, sondern der jeweiligen Anzahl der Stämme.

Pseudomonas-Stämme

n = 100	Ticarcillin			Mezlocillin			Azlocillin		
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
CB = S (n = 66)	66	0	0	8	44	14	65	1	0
CB = MS (n = 20)	17	3	0	0	3	17	12	3	5
CB = R (n = 14)	1	8	5	0	1	13	3	7	4

Tabelle 9: Aktivität der Carboxyl/Acylureido-Penicilline gegen die Gruppe der Carbenicillin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und -resistenten Pseudomonas-Stämme

Von den 66 Carbenicillin-sensiblen Pseudomonas-Stämmen sind praktisch alle ebenfalls auf Ticarcillin und Azlocillin empfindlich. Mezlocillin weicht davon mit nur 8 sensiblen Stämmen deut-

lich ab. 44, also die Mehrheit, der 66 Carbenicillin-sensiblen Pseudomonas-Stämme ist gegen Mezlocillin mäßig-sensibel. Etwa bei einem Fünftel der Stämme (14) ergibt sich das Urteil "resistent" gegen Mezlocillin.

Die 20 gegen Cabenicillin mäßig-sensiblen Stämme zeigen gegen Mezlocillin in den meisten Fällen eine schlechtere, gegen Ticarcillin und Azlocillin meistens eine bessere Empfindlichkeit.

Bei den 14 Carbenicillin-resistenten Pseudomonas-Stämmen gibt es für Mezlocillin keine besseren Ergebnisse. Ein Teil dieser Carbenicillin-resistenten Stämme ist auf Ticarcillin und Azlocillin empfindlich.

Enterobacter-Stämme

n = 50	Ticarcillin			Mezlocillin			Azlocillin		
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
CB = S (n = 34)	34	0	0	32	2	0	23	9	2
CB = MS (n = 0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CB = R (n = 16)	0	0	16	1	0	15	1	1	14

Tabelle 10: Aktivität der Carboxyl/Acylureido-Penicilline gegen die Gruppe der Carbenicillin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und -resistenten Enterobacter-Stämme

Bei allen untersuchten Enterobacter-Stämmen gibt es für Carbenicillin und für Ticarcillin eine vollkommene Übereinstimmung der Ergebnisse, sowohl im sensiblen als auch im resistenten Bereich. Mezlocillin zeigt in seiner Wirksamkeit ganz minimale Abweichungen von Carbenicillin. Azlocillin ist etwas geringer wirksam als Carbenicillin. Hier ergeben sich vor allem Abweichungen bei Carbenicillin-sensiblen Stämmen.

Indol-positive Proteus-Stämme

n = 50	Ticarcillin			Mezlocillin			Azlocillin		
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
CB = S (n = 40)	40	0	0	40	0	0	38	1	1
CB = MS (n = 4)	2	2	0	2	2	0	0	2	2
CB = R (n = 6)	0	0	6	1	1	4	0	0	6

Tabelle 11: Aktivität der Carboxy-, Acylureido-Penicilline gegen die Gruppe der Carbenicillin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und -resistenten Indol-positiven Proteus-Stämme

Alle 40 Carbenicillin-sensiblen Proteus-Stämme sind auch Ticarcillin- und Mezlocillin-sensibel. Bei Azlocillin zeigt sich eine geringfügige Differenz zu den obigen Ergebnissen.

Die 4 Carbenicillin-mäßig-sensiblen Stämme zeigen gegen Ticarcillin und Mezlocillin je zur Hälfte eine gute bzw. eine mäßige Empfindlichkeit, wohingegen für Azlocillin die Resistenzprüfung jeweils zur Hälfte mäßig-sensible bzw. resistente Ergebnisse erbringt.

Mit Ausnahme von einem mäßig-sensiblen Mezlocillin-Stamm sind die 6 Carbenicillin-resistenten Proteus-Stämme gegen die anderen untersuchten Carboxy/Acylureido-Penicilline nicht empfindlicher als gegen Carbenicillin.

Vor- und Nachteile im Vergleich zu Carbenicillin:

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse noch einmal nach dem Prozentsatz der identischen, jeweils besseren oder schlechteren techn. Aktivitätsurteile im Vergleich zum Urteil für Carbenicillin zusammengefaßt.

	Pseudomonas			Enterobacter			Indol-pos. Proteus		
Urteil	ident.	besser	schl.	ident.	besser	schl.	ident.	besser	schl.
Ticarcillin	74	26	0	100	0	0	96	4	0
Mezlocillin	24	1	75	94	2	4	94	6	0
Azlocillin	72	22	6	74	4	22	88	0	12

Tabelle 12: Prozentsatz der identischen und abweichenden Sensibilitätsurteile für Ticarcillin, Mezlocillin und Azlocillin im Vergleich zum Urteil für Carbenicillin

Ticarcillin und Azlocillin zeigen eine stärkere Wirksamkeit gegen Pseudomonas als Carbenicillin, wohingegen Mezlocillin in 75 % der untersuchten Fälle eine geringere Wirksamkeit als Carbenicillin aufweist.

Gegen Enterobacter besitzen Carbenicillin, Ticarcillin und Mezlocillin eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse. Azlocillin erweist sich als etwas schwächer wirksam.

Auch gegen Proteus ist die Übereinstimmung der Ergebnisse von Carbenicillin, Ticarcillin und Mezlocillin sehr hoch. Azlocillin zeigt eine etwas geringere Aktivität.

4.2.2 Diskussion

4.2.2.1 Faktoren, die die antibakterielle Wirksamkeit der Carboxyl/Acylureido-Penicilline beeinflussen

Die Carboxyl/Acylureido-Penicilline unterliegen als ß-Laktam-Antibiotika prinzipiell den gleichen Einflüssen auf ihre antibakterielle Aktivität wie in Kapitel 4.1.2.1 für die Cephalosporine ausführlich beschrieben. Zusätzlich muß auf einige Besonderheiten bei den Carboxyl/Acylureido-Penicillinen hingewiesen werden.

Alle Carboxyl/Acylureido-Penicilline sind ß-Laktamase labil. Ein Zeichen dafür ist die Unwirksamkeit auf Penicillinase-produzierende Staphylokokken. Die Vorteile der Carboxyl/Acylurei-

do-Penicilline im Vergleich zu den Aminopenicillinen resultieren im wesentlichen aus der besseren Penetrationsfähigkeit durch die Bakterienzellwand. Im Gegensatz zu den Aminopenicillinen erlaubt diese gute Penetrationsfähigkeit den Carboxyl/Acylureido-Penicillinen Zutritt ins Baterieninnere, selbst wenn die Bakterien in geringem Maße ß-Laktamasen produzieren. Diese Bedingungen finden sich insbesondere bei Pseudomonas aeruginosa (9, 24).

4.2.2.2 Auswirkungen auf die Testergebnisse

Die experimentellen Ergebnisse zeigen, daß Carbenicillin-sensible Pseudomonas-Stämme auch gegen Azlocillin und Ticarcillin als gut empfindlich deklariert werden können (Tabelle 9). Mezlocillin zeigt jedoch in den empfohlenen Dosierungen, an denen sich die "breakpoints" für die Resistenzbestimmung orientieren (Tabelle 8), keine ausreichend gute Wirksamkeit. Die meisten Carbenicillin-sensiblen Pseudomonas-Stämme sind gegen Mezlocillin mäßig-sensibel (in 65 % der Fälle) oder resistent (in 25 % der Fälle) (Tabelle 9). Unter therapeutischen Gesichtspunkten ist Mezlocillin gegen Pseudomonas dem Carbenicillin unterlegen, obwohl die relative ß-Laktamase-Stabilität von Mezlocillin größer ist als die von Carbenicillin und Ticarcillin (8). Die im Vergleich zum Carbenicillin niedrigen Dosierungsempfehlungen für Mezlocillin sind die Ursache dafür, daß Mezlocillin nicht als Pseudomonas-Antibiotikum angesehen werden kann.

Die Empfindlichkeit der 20 auf Carbenicillin mäßig-sensiblen und 14 resistenten Pseudomonas-Stämme gegen Ticarcillin, Mezlocillin und Azlocillin ist sehr unterschiedlich (Tabelle 9). Viele auf Carbenicillin mäßig-sensible und resistente Pseudomonas-Stämme können auf Ticarcillin und Azlocillin noch als gut empfindlich deklariert werden. Unter Berücksichtigung der von den Herstellerfirmen empfohlenen Dosierungen besitzt Ticarcillin (in 85 % das Ergebnis "sensibel") gegen Carbenicillin-mäßig-sensible Stämme eine stärkere Wirksamkeit als Azlocillin (in 60 % das Ergebnis "sensibel") (Tabelle 9). Die für Ticarcillin empfohlene Dosierung ist aber höher als die für Azlocillin empfohlene (Tabelle 8). Bei gleich hoher Dosierung und entsprechend angehobenen Grenz-

werten bei der Empfindlichkeitsprüfung würde Azlocillin das bessere Ergebnis in der Resistenzbestimmung erzielen.

Gegen die 14 Carbenicillin-resistenten Pseudomonas-Stämme findet sich für 9 Stämme ein besseres Urteil für Ticarcillin und bei 10 Stämmen eine günstigere Bewertung für Azlocillin (Tabelle 9). Hier wird die im Vergleich zum Ticarcillin bessere ß-Laktamase-Stabilität des Azlocillin erkennbar (8). Wird zusätzlich auch noch die geringere Dosierung von Azlocillin mitberücksichtigt, kann Azlocillin - in Übereinstimmung mit anderen Autoren (1, 2) - bei Pseudomonas als dem Ticarcillin überlegen bezeichnet werden.

Im bakteriologisch-diagnostischen Laboratorium des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Virologie der Universität Düsseldorf wurde jedoch inzwischen festgestellt, daß auf einer Intensivstation des Klinikums, in der Azlocillin besonders oft eingesetzt wird, in beachtenswertem Prozentsatz Carbenicillin-sensible, aber Azlocillin-resistente Pseudomonas-Stämme selektiert wurden. Ein Hospitalismus durch Azlocillin-resistente Pseudomonas-Stämme ist zur Zeit die Ausnahme, muß aber gegebenenfalls bei Resistenzbestimmungen besonders berücksichtigt werden.

Die Resistenzbestimmungen für Enterobacter und die Indol-positiven Proteus-Stämme zeigen eine Parallelität hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse. Deshalb werden sie gemeinsam diskutiert.

Die auf Carbenicillin-sensiblen Stämme sind regelmäßig sowohl gegen Ticarcillin als auch gegen Mezlocillin sensibel (Tabelle 10, 11). Es liegt somit für Enterobacter und Proteus eine Parallelempfindlichkeit zwischen Carbenicillin, Ticarcillin und Mezlocillin vor. Die Aktivität des Azlocillin dagegen korrespondiert nicht regelmäßig mit der des Carbenicillin (Tabelle 10, 11). Die Mehrzahl der Carbenicillin-sensiblen Stämme erweist sich zwar ebenfalls als Azlocillin-sensibel, aber auf 25 % der Carbenicillin-sensiblen Enterobacter und auf 10 % der Carbenicillin-sensiblen Proteus-Stämme zeigt Azlocillin ein mäßig-sensibles Ergebnis. Darüber hinaus erweist sich Azlocillin gegen 2-4 % der Carbenicillin-sensiblen Enterobacter- und Proteus-Stämme als unwirksam. Die in bis zu 25 % der Stämme festzustellende geringere Aktivität des Azlocillin kann

mehrere Gründe haben. Einerseits sind speziell gegen Azlocillin gerichtete ß-Laktamasen zu diskutieren; eine geringere Penetrationsfähigkeit durch die Zellwand von Enterobacter und Proteus erscheint ebenfalls möglich. Da die antibakterielle Aktivität von Azlocillin gegen Enterobacter stärker im negativen Sinne von der Aktivität der übrigen Carboxyl/Acylureido-Penicilline abweicht als bei Proteus, ist auch ein unterschiedlicher Resistenzmechanismus dieser beiden Bakteriengattungen nicht auszuschließen. In der Literatur wird ebenfalls von einer geringeren Wirkung des Azlocillin gegen Enterobacter berichtet (1). Alle untersuchten Carboxyl/Acylureido-Penicilline zeigen auch eine stärkere Aktivität gegen Proteus (80 % sensible Ergebnisse) als gegen Enterobacter (bis zu 66 % sensible Ergebnisse) (Tabelle 8).

Die Carbenicillin-resistenten Enterobacter- und Proteus-Stämme zeigen im allgemeinen auch auf Ticarcillin, Mezlocillin und Azlocillin keine besseren Ergebnisse (Tabellen 10, 11). Ausnahmen existieren zwar für Mezlocillin und Azlocillin gegen 2-4 % der untersuchten Stämme. Dieser Prozentsatz ist aber so gering, daß eine nachträgliche Resistenzbestimmung bei Carbenicillin-resistenten Stämmen nicht lohnenswert erscheint.

Für die Resistenz von Enterobacter und Proteus gegen die Carboxyl/Acylureido-Penicilline sind ß-Laktamasen von großer Wichtigkeit (10). Bei resistenten Stämmen begrenzt eine starke ß-Laktamase-Produktion die Aktivität der Carboxyl/Acylureido-Penicilline und macht den Vorteil der guten Penetrationsfähigkeit zunichte. Stark inaktivierend wirkt vor allem die ß-Laktamase TEM 1 auf alle Carboxyl/Acylureido - Penicilline (8, 10). Sie führt zu einer weitgehenden Parallelresistenz dieser Antibiotika.

4.2.2.3 Schlußfolgerungen

Carbenicillin-sensible Pseudomonas-Stämme sind auch gegen Ticarcillin und gegen Azlocillin empfindlich. Für Carbenicillin-sensible-Stämme ist das Ergebnis der Resistenzbestimmung auf Ticarcillin und auf Azlocillin übertragbar. Bei Hospitalismus durch Azlocillin-resistente Pseudomonas-Stämme sollte die Empfind-

lichkeit gegen Carbenicillin und Azlocillin stets parallel geprüft werden. Ticarcillin und Azlocillin zeigen gegen Pseudomonas in der Regel eine stärkere Aktivität als Carbenicillin. Deshalb sind einige Carbenicillin-resistente Stämme gegen Ticarcillin und Azlocillin noch empfindlich oder mäßig-sensibel. So muß bei Carbenicillin-mäßig-sensiblen und -resistenten Pseudomonas-Stämmen eine gesonderte Resistenzprüfung auf Ticarcillin und Azlocillin erfolgen. Es erübrigt sich, Mezlocillin in der Resistenzbestimmung gegen Pseudomonas einzusetzen.

Sowohl bei Enterobacter als auch bei Indol-positiven Proteus-Stämmen findet sich eine Parallelresistenz bzw. -empfindlichkeit zwischen Carbenicillin, Ticarcillin und Mezlocillin. Das Urteil der Resistenzbestimmung ist deshalb von Carbenicillin auf Ticarcillin und Mezlocillin übertragbar. Diese Aussage gilt jedoch nicht für das hier geringer wirksame Azlocillin. Auf Azlocillin darf ein mit Carbenicillin ermitteltes Ergebnis bei diesen Bakteriengattungen nicht übertragen werden.

Die untersuchten Carboxyl/Acylureido-Penicilline sind gegen Proteus stärker wirksam (80 % sensible Stämme) als gegen Enterobacter (2/3 der untersuchten Stämme sensibel auf Carbenicillin, Ticarcillin und Mezlocillin).

Zusammenfassend ergeben sich folgende Indikationen zur nachträglichen Empfindlichkeitsprüfung Carbenicillin-resistenter Stämme:

- Ticarcillin und Azlocillin gegen Pseudomonas aeruginosa.
- Gegen Enterobacter und Proteus ist eine nachträgliche Resistenzbestimmung nicht erforderlich, da keine günstigeren Ergebnisse für Ticarcillin, Mezlocillin und Azlocillin zu erwarten sind.

4.3 Aminoglykoside

4.3.1 Ergebnisse

Summarische Übersicht:

Tabelle 13 vermittelt einen summarischen Überblick über das Sensibilitätsverhalten der untersuchten Stammkollektive gegen Aminoglykoside.

	Gentamicin (10 µg)			Tobramycin (10 µg)			Sisomicin (10 µg)			Dibekacin (10 µg)			Amikacin (10 µg)		
"break- µg/ml	1		4	1		4	1		4	1		4	4		16
points" mm	21		17	21		17	21		17	21		17	17		12
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
Klebsiella n = 100	60	11	29	61	6	33	66	14	20	58	4	38	99	0	1
Pseudomonas n = 100	63	30	7	96	2	2	91	5	4	84	11	5	91	6	3
Enterobacter n = 50	82	2	16	72	8	20	82	10	8	68	6	26	98	0	2
Indol-pos. Proteus n = 50	90	2	8	90	2	8	90	2	8	88	2	10	100	0	0
Serratia n = 50	78	12	10	10	38	52	64	22	14	6	8	86	96	0	4

Tabelle 13: Prozentsatz sensibler, mäßig-sensibler und resistenter Stämme von Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter, Indol-pos. Proteus und Serratia im ICS-(WHO)-Blättchentest

Das Urteil für Gentamicin gegen Klebsiella ist mit dem für Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin vergleichbar. Die Quote sensibler Stämme variiert zwischen 58-66 %. Amikacin ist dagegen mit 99 % sensiblen Stämmen wesentlich stärker wirksam.

Gegen Pseudomonas zeigen alle untersuchten Aminoglykoside eine bessere Wirksamkeit als Gentamicin. 63 % der untersuchten

Pseudomonas-Stämme sind gegen Gentamicin empfindlich, wohingegen Dibekacin in 84 %, Sisomicin, Amikacin und Tobramycin sogar in 91-96 % der Fälle gut gegen Pseudomonas wirksam sind.

Gentamicin, Tobramycin und Sisomicin weisen gegen Enterobacter mit einer Quote von 72-82 % sensibler Stämme eine ähnliche Wirksamkeit auf. Dibekacin besitzt eine etwas geringere Aktivität (68 % sensible Stämme). Andererseits ist Amikacin mit 98 % sensiblen Stämmen ausgezeichnet wirksam.

Für Indol-positive Proteus-Stämme ist das Urteil der Resistenzbestimmung von Gentamicin auf Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin übertragbar. Die Quote empfindlicher Stämme liegt bei 88-90 %. Amikacin zeigt eine vorzügliche Wirksamkeit: alle untersuchten Proteus-Stämme sind Amikacin-sensibel.

Die Empfindlichkeit von Serratia marcescens gegen die untersuchten Aminoglykoside ist sehr unterschiedlich. Gentamicin ist mit 88 % sensiblen Stämmen gut wirksam, Amikacin zeigt mit 96 % sensiblen Stämmen die beste Aktivität. Sisomicin besitzt mit 64 % sensiblen Stämmen eine geringere Aktivität als Gentamicin. Als gegen Serratia nur schwach aktiv erweisen sich Dibekacin und Tobramycin (6-10 % sensible Stämme).

Abweichungen im Vergleich zu Gentamicin:

Die Tabellen 14, 15, 16, 17 und 18 veranschaulichen die Aktivität der untersuchten Aminoglykoside gegen die jeweils Gentamicin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und -resistenten Stämme der Gattungen Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, Indol-positive Proteus und Serratia marcescens. Hier kommen die stammspezifischen Unterschiede zum Ausdruck. Die Zahlen entsprechen nicht Prozentzahlen, sondern der jeweiligen Anzahl der Stämme.

Klebsiella-Stämme

n = 100	Tobramycin			Sisomicin			Dibekacin			Amikacin		
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
GEN - S (n = 60)	60	0	0	60	0	0	57	3	0	60	0	0
GEN = MS (n = 11)	0	9	2	6	5	0	0	2	9	11	0	0
GEN R (n 29)	0	2	27	0	9	20	0	1	28	28	0	1

Tabelle 14: Aktivität der Aminoglykoside gegen die Gruppe der Gentamicin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und -resistenten Klebsiella-Stämme

Die 60 gegen Gentamicin empfindlichen Klebsiella-Stämme sind ebenfalls gegen Tobramycin, Sisomicin und Amikacin ausnahmslos sensibel. Dibekacin erweist sich gegen 57 der 60 Gentamicin-sensiblen Stämme als gut wirksam; 3 Gentamicin-sensible Stämme zeigen jedoch eine mäßige Empfindlichkeit auf Dibekacin.

Gegen die 11 auf Gentamicin mäßig-sensiblen Stämme zeigen Tobramycin und besonders Dibekacin eine geringere, Sisomicin und vor allem Amikacin eine stärkere Aktivität als Gentamicin.

Bei den 29 Gentamicin-resistenten Stämmen ergeben sich für Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin in der Regel keine besseren Beurteilungen. Amikacin kann jedoch gegen 28 der 29 Gentamicin-resistenten Stämme als gut empfindlich deklariert werden.

Pseudomonas-Stämme

n = 100	Tobramycin			Sisomicin			Dibekacin			Amikacin		
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
GEN = S (n = 63)	63	0	0	63	0	0	63	0	0	63	0	0
GEN = MS (n = 30)	29	0	1	28	2	0	19	9	2	25	4	1
GEN = R (n = 7)	5	1	1	1	0	6	1	3	3	2	3	2

Tabelle 15: Aktivität der Aminoglykoside gegen die Gruppe der Gentamicin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und -resistenten Pseudomonas-Stämme

Alle 63 Gentamicin-sensiblen Pseudomonas-Stämme sind auch auf Tobramycin, Sisomicin, Dibekacin und Amikacin gut empfindlich.

Gegen die 30 auf Gentamicin mäßig-sensiblen Stämme zeigen in der Regel alle untersuchten Aminoglykoside eine stärkere Aktivität als Gentamicin. In 1-2 Fällen ist Gentamicin jedoch wirksamer als Tobramycin, Dibekacin und Amikacin.

Die 7 Gentamicin-resistenten Stämme sind auf die übrigen Aminoglykoside von recht unterschiedlicher Empfindlichkeit. Während 6 der 7 Gentamicin-resistenten Pseudomonas-Stämme gegen Sisomicin ebenfalls resistent sind, ergibt sich für Dibekacin in 2 Fällen und für Amikacin in 4 Fällen ein günstigeres Ergebnis. Tobramycin zeigt mit 5 Urteilen "sensibel" eine gute Wirksamkeit gegen die 7 Gentamicin-resistenten Pseudomonas-Stämme.

Enterobacter-Stämme

n = 50	Tobramycin			Sisomicin			Dibekacin			Amikacin		
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
GEN = S (n = 41)	36	5	0	40	1	0	33	4	4	41	0	0
GEN = MS (n = 1)	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
GEN = R (n = 8)	0	0	8	0	4	4	0	0	8	7	0	1

Tabelle 16: Aktivität der Aminoglykoside gegen die Gruppe der Gentamicin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und -resistenten Enterobacter-Stämme

Von den 41 Gentamicin-sensiblen Enterobacter-Stämmen sind zwischen 33 und 41 ebenfalls empfindlich auf Tobramycin, Sisomicin, Dibekacin und Amikacin. 4 Gentamicin-sensible Stämme erweisen sich jedoch als resistent auf Dibekacin, wohingegen ansonsten nur wenige Gentamicin-sensible Stämme eine mäßige Empfindlichkeit gegen Tobramycin und Sisomicin zeigen.

Bei dem auf Gentamicin mäßig-sensiblen Enterobacter-Stamm resultiert für Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin kein besseres Ergebnis. Lediglich Amikacin ist gut wirksam.

Die 8 Gentamicin-resistenten Stämme sind alle auch gegen Tobramycin und Dibekacin resistent. Sisomicin zeigt eine etwas bessere, Amikacin eine erheblich bessere Wirksamkeit.

Indol-positive Proteus-Stämme

n = 50	Tobramycin			Sisomicin			Dibekacin			Amikacin		
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
GEN = S (n = 45)	45	0	0	45	0	0	44	1	0	45	0	0
GEN = MS (n = 1)	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
GEN = R (n = 4)	0	0	4	0	0	4	0	0	4	4	0	0

Tabelle 17: Aktivität der Aminoglykoside gegen die Gruppe der Gentamicin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und -resistenten Indol-positiven Proteus-Stämme

Zwischen Gentamicin, Tobramycin und Sisomicin ergibt sich eine vollkommene Übereinstimmung, sowohl im sensiblen als auch im resistenten Bereich. Dibekacin ist minimal schwächer wirksam als Gentamicin: jeweils ein Gentamicin-sensibler Stamm zeigt für Dibekacin ein schlechteres Ergebnis. Amikacin kann gegen alle untersuchten Proteus-Stämme als gut wirksam deklariert werden.

Serratia-Stämme

n = 50	Tobramycin			Sisomicin			Dibekacin			Amikacin		
Urteil	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R	S	MS	R
GEN = S (n = 39)	5	18	16	31	8	0	3	3	33	39	0	0
GEN = MS (n = 6)	0	3	3	1	3	2	0	1	5	5	1	0
GEN = R (n = 5)	0	0	5	0	0	5	0	0	5	3	0	2

Tabelle 18: Aktivität der Aminoglykoside gegen die Gruppe der Gentamicin-sensiblen, -mäßig-sensiblen und -resistenten Serratia-Stämme

Die Empfindlichkeit der 39 auf Gentamicin-sensiblen Serratia-Stämme gegen die untersuchten Aminoglykoside ist sehr unterschiedlich. Tobramycin und Dibekacin sind gegen Serratia meist schlechter wirksam als Gentamicin, wohingegen 31 der 39 Gentamicin-sen-

siblen Stämme auch auf Sisomicin als gut empfindlich bezeichnet werden können. Alle Gentamicin-sensiblen Stämme sind nur auf Amikacin gut empfindlich.

Bei den 6 auf Gentamicin mäßig-sensiblen- und den 5 resistenten Serratia-Stämmen resultiert für Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin kein besseres Urteil als für Gentamicin. Allein Amikacin erweist sich gegen 8 der 11 auf Gentamicin-mäßig-sensiblen und -resistenten Stämme als gut wirksam.

Vor- und Nachteile im Vergleich zu Gentamicin:

In Tabelle 19 sind die Ergebnisse noch einmal nach dem Prozentsatz der identischen- (id.), der jeweils besseren- (bes.) und der jeweils schlechteren (sch.) Aktivitätsurteile im Vergleich zum Urteil für Gentamicin zusammengefaßt.

	Klebsiella			Pseudomonas			Enterobacter			Proteus			Serratia		
Urteil	id.	bes.	sch.	id.	bes.	sch.	id.	bes.	sch.	id.	bes.	sch.	id.	bes.	sch.
Tobramycin	96	2	2	64	35	1	90	0	10	100	0	0	26	0	74
Sisomicin	85	15	0	71	29	0	90	8	2	100	0	0	78	2	20
Dibekacin	87	1	12	75	23	2	82	0	19	98	0	2	18	0	82
Amikacin	61	39	0	69	30	1	84	16	0	90	10	0	84	16	0

Tabelle 19: Prozentsatz der identischen und abweichenden Sensibilitätsurteile für Tobramycin, Sisomicin, Dibekacin und Amikacin im Vergleich zum Urteil für Gentamicin

Für Klebsiella liegt die Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen Gentamicin, Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin bei 85 % und darüber. Sisomicin ist gegen 13 % der Stämme besser, Dibekacin gegen 14 % der Stämme schlechter wirksam.

Amikacin zeigt mit 39 % besseren Beurteilungen gegen Klebsiella eine hervorragende Aktivität speziell gegen Gentamicin-mäßig-sensible und -resistente Klebsiella-Stämme.

Bei Pseudomonas beträgt die Quote der identischen Ergebnisse 64-76 %. Die anderen Aminoglykoside sind äußerst selten weniger aktiv als Gentamicin. Dagegen zeigen sie gegen das untersuchte Stammkollektiv in 22 % (Dibekacin) bis 35 % (Tobramycin) der Fälle bessere Sensibilitätsurteile.

Die Aktivität von Gentamicin gegen Enterobacter stimmt in 88-90 % mit der Aktivität von Tobramycin und Sisomicin überein. Gegen Dibekacin ergeben sich aber bis zu 22 % schlechtere Beurteilungen, während Amikacin sich durch eine in 16 % bessere Wirksamkeit unterscheidet.

Für Proteus zeigt sich zwischen Gentamicin, Tobramycin und Sisomicin eine vollkommene Übereinstimmung der Ergebnisse. Dibekacin ist in nur 4 % der Fälle schlechter, Amikacin in 10 % der Fälle besser wirksam als Gentamicin.

Gegen Serratia sind Tobramycin und Dibekacin durchweg schlechter wirksam als Gentamicin. Auch Sisomicin zeigt in 20 % ungünstigere Beurteilungen als Gentamicin. Für Amikacin resultieren auch gegen diese Bakteriengattung deutlich bessere Sensibilitätsurteile als bei allen anderen geprüften Aminoglykosiden.

4.3.2 Diskussion

4.3.2.1 Faktoren, die die antibaktierelle Aktivität der Aminoglykoside beeinflussen

Die antibakterielle Aktivität der Aminoglykoside hängt entscheidend von der Stabilität gegen Aminoglykosid-modifizierende-Enzyme ab (34). Die fast immer von Resistenzplasmiden kodierten Aminoglykosidtransferasen inaktivieren unter Verbrauch von Energie Aminoglykoside. Die Endprodukte der enzymatischen Reaktion haben - von wenigen Ausnahmen abgesehen - keine antibakterielle Aktivität mehr. Je nach dem, welches Radikal eines Aminoglykosidmoleküls die Aminoglykosidtransferasen hydrolysieren, erfolgt eine Unterteilung in drei Gruppen: Acetyltransferasen (AAC), Adenyltransferasen (ANT und AAD) und Phosphotransferasen (APH). In jeder Gruppe sind mehrere Aminoglykosidtransferasen identi-

fiziert, von denen jedes Enzym ein unterschiedliches Substratprofil besitzt. Das Substratprofil der für diese Arbeit wichtigen Aminoglykosidtransferasen kann aus Tabelle 20 entnommen werden. Amikacin besitzt die größte Stabilität gegen Aminoglykosidtransferasen und erweist sich aus diesem Grund experimentell als das Aminoglykosid mit der stärksten antibakteriellen Aktivität.

Enzyme	Substrate
Acetyltransferasen	
AAC-3(I)	Gm, Sis
AAC-3(II)	Gm, Sis, Tm, Dm
AAC-3(III)	Gm, Sis, Tm, Dm
AAC-3(IV)	Gm, Sis, Tm, Dm
AAC-(2´)	Gm, Sis, Tm, Dm
AAC-(6´)I	Gm, Sis, Tm, Dm, Ami
AAC-(6´)II	Gm, Sis, Tm, Dm, Ami
Adenyltransferasen	
ANT-(2")	Gm, Sis, Tm, Dm
Gm: Gentamicin	Tm: Tobramycin
Sis: Sisomicin	Dm: Dibekacin
Ami: Amikacin	

Tabelle 20: Substratprofile der Aminoglykosidtransferasen nach Wiedemann (34)

4.3.2.2 Auswirkungen auf die Testergebnisse

Zum Verständnis der Ergebnisse der Resistenzbestimmungen ist die Kenntnis der von den Bakteriengattungen jeweils produzierten Aminoglykosid-inaktivierenden Enzyme hilfreich.

Bei Klebsiella dominiert die Adenyltransferase ANT-(2"). Dieses Enzym ist in erster Linie für die Resistenz von Klebsiella gegen Gentamicin, Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin verant-

wortlich und wird bei 86 % der Gentamicin-resistenten Klebsiella-Stämme isoliert (34). Die Acetyltransferase AAC-(3)II mit identischem Substratprofil wird seltener gefunden und die ebenfalls selten isolierte Acetyltransferase AAC-(6')I hydrolysiert alle in der vorliegenden Arbeit untersuchten Aminoglykosidantibiotika (Tabelle 20).

Eine gute Empfindlichkeit von Klebsiella auf Gentamicin setzt das Fehlen der oben besprochenen Aminoglykosidtransferasen voraus. In diesen Fällen sind aber auch alle anderen untersuchten Aminoglykoside gegen Klebsiella gut wirksam. Dies wird experimentell bestätigt: auf Grund des Substratprofils der bei Klebsiella isolierten Aminoglykosidtransferasen sind die 60 auf Gentamicin-sensiblen Stämme auch auf die anderen geprüften Aminoglykoside empfindlich. So ist bei Gentamicin-sensiblen Klebsiella-Stämmen das Urteil der Resistenzbestimmung auch auf Tobramycin, Sisomicin, Dibekacin und Amikacin übertragbar.

Bei den 40 % auf Gentamicin mäßig-sensiblen (11 %) oder resistenten (29 %) Klebsiella-Stämmen zeigen sich für Tobramycin und für Dibekacin keine besseren Ergebnisse (Tabelle 14). Dies entspricht dem Substratprofil der Adenyltransferase ANT-(2"). Ungeklärt bleibt aber die Tatsache, daß Sisomicin gegen Klebsiella vereinzelt besser wirksam ist als Gentamicin (Tabelle 14), obwohl Sisomicin wie Gentamicin von den genannten Aminoglykosidtransferasen hydrolysiert wird (Tabelle 20). Auch in der Literatur gilt Sisomicin bei Klebsiella als dem Gentamicin und dem Tobramycin leicht überlegen (3, 16, 32).

Die antibakterielle Aktivität des Sisomicin gegen Klebsiella wird jedoch von Amikacin weit übertroffen (Tabelle 13, 14, 19). Alle 11 auf Gentamicin mäßig-sensiblen Klebsiella-Stämme sind auf Amikacin sensibel und von den 29 Gentamicin-resistenten Stämmen können 28 ebenfalls als gut empfindlich auf Amikacin deklariert werden (Tabelle 14). Andere Autoren heben ebenfalls die ausgezeichnete Wirksamkeit von Amikacin hervor (21, 22, 29). Von den bei Gentamicin-resistenten Klebsiella-Stämmen isolierten Aminoglykosidtransferasen ANT-(2"), AAC-(3) und AAC-(6') wird Amikacin nur von der selten gefundenen AAC-(6') angegriffen. Dadurch erklärt sich seine gute Wirksamkeit bei Klebsiella-Stämmen,

die gegen die übrigen Aminoglykoside resistent sind.

Die aus Pseudomonas aeruginosa isolierten Aminoglykosidtransferasen, die die untersuchten Aminoglykoside inaktivieren, sind Acetyltransferasen vom Typ AAC-(6′) und AAC-(3)I (34). Beide Acetyltransferasen verändern die antibakterielle Aktivität von Gentamicin (Tabelle 20). So sind die 63 auf Gentamicin-sensiblen Pseudomonas-Stämme auch auf die anderen untersuchten Aminoglykoside empfindlich (Tabelle 15). Demzufolge ist das Urteil der Resistenzbestimmung "Gentamicin-sensibel" ebenfalls voll auf Tobramycin, Sisomicin, Dibekacin und Amikacin übertragbar.

Die 30 auf Gentamicin mäßig-sensiblen Pseudomonas-Stämme erweisen sich mehrheitlich als gut empfindlich gegen die übrigen Aminoglykoside (Tabelle 15). Mit der Aktivität der bekannten Acetyltransferasen ist dieses Ergebnis nicht zu erklären. Es spielen sicher andere Mechanismen eine Rolle, die sich heute noch weitgehend unserer Kenntnis entziehen.

Auf Gentamicin erweisen sich 7 der Pseudomonas-Stämme als resistent. So ist die Häufigkeit der Aminoglykosidtransferasen bei Pseudomonas wesentlich geringer als bei Klebsiella. Die auf Gentamicin-resistenten Pseudomonas-Stämme zeigen - dem Substratprofil der Acetyltransferasen entsprechend - gegen die übrigen Aminoglykoside eine uneinheitliche Empfindlichkeit. Die Acetyltransferase AAC-(3)I inaktiviert Gentamicin und Sisomicin, aber nicht Tobramycin und Amikacin. So wird verständlich, weshalb ein erheblicher Teil der Gentamicin-resistenten Pseudomonas-Stämme auf Tobramycin und Amikacin noch eine gute Empfindlichkeit besitzen (Tabelle 15). Die Aktivität von Tobramycin und Amikacin ist jedoch nicht immer identisch. In der vorliegenden Arbeit erweist sich Tobramycin dem Amikacin überlegen (Tabelle 19). Ein Teil der Autoren bestätigt dieses Ergebnis (16, 29). In anderen Untersuchungen wird aber Amikacin als das gegen Pseudomonas wirksamste Aminoglykosid hingestellt (21, 22). 1 % der untersuchten Pseudomonas-Stämme zeigen eine Resistenz gegen alle verwendeten Aminoglykoside (Tabelle 13, 15). Diese Parallelresistenz liegt vor, wenn in einem Pseudomonas-Stamm die von Plasmiden kodierte Acetyltransferase AAC-(6′) produziert wird.

Die Hauptursache für die Resistenz von Enterobacter gegen die Aminoglykoside liegt in der Produktion der Adenyltransferase ANT-(2"). Dieses Enzym sorgt für die Parallelresistenz von Gentamicin, Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin (Tabelle 20), die in den experimentellen Ergebnissen zum Ausdruck kommt (Tabelle 16). Eine Parallelempfindlichkeit der untersuchten Aminoglykoside liegt zwar zwischen Gentamicin, Tobramycin, Sisomicin und Amikacin vor, aber nicht zwischen Gentamicin und Dibekacin. Dibekacin erweist sich gegen 20 % der Gentamicin-sensiblen Enterobacter-Stämme als mäßig-wirksam (10 %) oder gar als unwirksam (10 %) (Tabelle 16). Die Gründe hierfür sind im einzelnen nicht in befriedigender Form darzulegen.

Andererseits ist Amikacin gegen 7 der 8 auf Gentamicin-resistenten Enterobacter-Stämme noch gut wirksam (Tabelle 16). Die wesentliche Ursache für die ausgezeichnete Aktivität des Amikacin gegen Enterobacter (in 98 % das Urteil "sensibel") liegt in seiner Stabilität gegen die Adenyltransferase ANT-(2"). PRICE und Mitarbeiter (21, 22) finden ebenfalls eine gute Wirksamkeit von Amikacin bei Gentamicin-resistenten Enterobacter-Stämmen.

90 % der untersuchten Indol-positiven Proteus-Stämme sind auf Gentamicin, Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin gut empfindlich. Zwischen diesen Aminoglykosiden liegt bei Proteus eine Parallelempfindlichkeit vor. Darüber hinaus zeigen die 8 % auf Gentamicin resistenten und die 2 % der auf Gentamicin mäßig-empfindlichen Proteus-Stämme stets die gleiche Bewertung für Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin (Tabelle 17). Zwischen diesen Aminoglykosiden findet sich also nicht nur eine Parallelempfindlichkeit, sondern ebenfalls eine Parallelresistenz. Ursache der Parallelresistenz ist die Produktion der Acetyltransferasen AAC-(3)II und AAC-(2′). Sie werden in Gentamicin-resistenten Proteus-Stämmen gebildet, und sind gleichermaßen für die Resistenz gegenüber Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin verantwortlich (Tabelle 20). In einigen Untersuchungen wird beschrieben, daß Sisomicin gegen Proteus stärker wirksam sei als Gentamicin und Tobramycin (3, 32). Anhand des für die vorliegende Arbeit verwendeten Untersuchungsguts kann diese Beobachtung nicht bestätigt werden.

Das wirksamste untersuchte Aminoglykosid ist wiederum das Amikacin. Alle geprüften Indol-positiven Proteus-Stämme können gegen Amikacin als gut empfindlich deklariert werden (Tabelle 17). Von anderen Autoren werden vergleichbare Angaben gemacht (21, 22, 29). Der wesentliche Grund für die hervorragende Aktivität von Amikacin auf Proteus ist in der Stabilität gegen die Acetyltransferasen AAC-(2′) und AAC-(3)II zu suchen. Diese beiden Acetyltransferasen inaktivieren Gentamicin, Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin, die Wirkung von Amikacin bleibt aber erhalten. Dies entspricht dem Resistenzverhalten von Proteus gegen die Aminoglykoside.

Auch für die Resistenz von Serratia marcescens gegen Aminoglykoside sind die Aminoglykosidtransferasen von großer Bedeutung. Jedoch liegt hier im Vergleich zu den anderen untersuchten Bakteriengattungen ein völlig anderes Substratprofil vor. Aus den Ergebnissen wird deutlich, daß die Wirksamkeit von Gentamicin gegen Serratia viel stärker ist als die Aktivität von Tobramycin und von Dibekacin (Tabelle 13, 18, 19). Dies ist darauf zurückzuführen, daß viele Serratia-Stämme von Plasmiden kodierte Aminoglykosidtransferasen bilden, die Tobramycin und Dibekacin inaktivieren, nicht aber Gentamicin. So ergibt sich bei den 39 Gentamicin-sensiblen Serratia-Stämmen nur in 5 Fällen für Tobramycin und in 3 Fällen für Dibekacin ebenfalls das Urteil "sensibel" (Tabelle 18). Bei einer breiten Mehrheit der untersuchten Serratia-Stämme zeigt sich jedoch für Tobramycin und Dibekacin ein ungünstigeres Ergebnis (Tabelle 18). In der Literatur besteht ebenfalls Einigkeit darüber, daß Gentamicin gegen Serratia stärker wirksam ist als Tobramycin (3, 16, 21, 22, 29).

Die Aktivität des Sisomicin entspricht in etwa der Aktivität des Gentamicin (Tabelle 13, 18). Jedoch ist Sisomicin in einigen Fällen schwächer wirksam als Gentamicin. Die Ursache mag in der Produktion von Aminoglykosidtransferasen liegen, die Gentamicin und Sisomicin in unterschiedlicher Stärke inaktivieren. Aus diesem Grund ist das Urteil der Resistenzbestimmung bei Serratia nicht regelmäßig von Gentamicin auf Sisomicin übertragbar.

Amikacin weicht jedoch auch bei Serratia von den bisher besprochenen Aminoglykosiden im positiven Sinn ab. Alle 39 auf

Gentamicin sensiblen Serratia-Stämme sind auch Amikacin-sensibel. Gegen fast alle auf Gentamicin mäßig-sensiblen Stämme erweist sich Amikacin als gut wirksam und für die 5 auf Gentamicin resistenten Stämme ergibt sich für Amikacin gegen 3 Stämme das Urteil "sensibel" (Tabelle 18). Die gute Aktivität von Amikacin gegen Serratia ist auf seine ausgezeichnete Stabilität gegen Aminoglykosidtransferasen zurückzuführen. Bei Gentamicin-resistenten Serratia-Stämmen sollte unbedingt Amikacin nachgeprüft werden. Denn nur Amikacin erweist sich als dem Gentamicin deutlich überlegen. Dies wird in der Literatur bestätigt (21, 22, 29).

4.3.2.3 Schlußfolgerungen

Für Gentamicin-sensible Klebsiella-Stämme ist das Ergebnis der Resistenzbestimmung von Gentamicin auf Tobramycin, Sisomicin, Dibekacin und Amikacin übertragbar.

Bei Gentamicin-mäßig-sensiblen und -resistenten Klebsiella-Stämmen ist von Tobramycin und Dibekacin kein besseres Ergebnis zu erwarten als von Gentamicin. Sisomicin ist gegen die Aminoglykosid-inaktivierenden Enzyme der Klebsiellen kaum resistenter. Eine gesonderte Nachtestung von Sisomicin erscheint daher selten lohnenswert. Dagegen sollte Amikacin unbedingt bei Gentamicin-mäßig-sensiblen oder -resistenten Klebsiella-Stämmen geprüft werden. Es zeigt gegen solche Erreger sehr oft (bei 98 % der Stämme) noch eine gute Aktivität.

Das Urteil der Resistenzbestimmung ist bei Gentamicin-sensiblen Pseudomonas-Stämmen von Gentamicin auf Tobramycin, Sisomicin, Dibekacin und Amikacin übertragbar. Gentamicin wird jedoch von Aminoglykosid-inaktivierenden Enzymen der Pseudomonas-Stämme leicht angegriffen. Deshalb muß bei Gentamicin-mäßig-sensiblen und -resistenten Pseudomonas-Stämmen stets eine gesonderte Resistenzprüfung gegen die anderen Aminoglykoside erfolgen. Dies gilt besonders für Tobramycin und Amikacin, weil diese die stärkste Aktivität gegen Pseudomonas besitzen.

Das Urteil der Resistenzbestimmung von Gentamicin ist bei Enterobacter auf Sisomicin und Tobramycin übertragbar. Auf Di-

bekacin darf ein mit Gentamicin ermitteltes Ergebnis aber nicht übertragen werden.

Bei Gentamicin-resistenten Stämmen muß eine Resistenzbestimmung mit Amikacin durchgeführt werden, da die meisten Gentamicin-resistenten Enterobacter-Stämme auf Amikacin noch gut empfindlich sind.

Bei Indol-positiven Proteus-Species kann das Ergebnis der Empfindlichkeitsprüfung gegen Gentamicin praktisch hundertprozentig auf Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin übertragen werden. Alle der untersuchten Proteus-Stämme sind gegen Amikacin gut empfindlich. Deshalb sollten Proteus-Stämme bei mäßiger Empfindlichkeit oder Resistenz gegen Gentamicin mit Amikacin nachgeprüft werden.

Nur Gentamicin, Amikacin und zum Teil noch Sisomicin sind gegen Serratia marcescens gut wirksam. Das Urteil der Resistenzbestimmung für Gentamicin darf bei dieser Species keinesfalls auf Tobramycin und Dibekacin übertragen werden. Wegen ihrer besonders geringen Aktivität erübrigt es sich, Dibekacin und Tobramycin in die Resistenzbestimmung gegen Serratia einzubeziehen. Soll Sisomicin therapeutisch gegen Serratia eingesetzt werden, so muß es gesondert geprüft werden.

Auch gegen Serratia ist das wirksamste untersuchte Aminoglykosid das Amikacin. Das Sensibilitätsurteil "Gentamicin-sensibel" bedeutet stets auch "Amikacin-sensibel". Da aber viele Gentamicin-mäßig-sensible und -resistente Stämme gut empfindlich auf Amikacin sind, muß in diesen Fällen eine gesonderte Resistenzbestimmung auf Amikacin durchgeführt werden.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Indikationen zur nachträglichen Empfindlichkeitsprüfung Gentamicin-resistenter Stämme:

- Amikacin gegen alle untersuchten Bakteriengattungen
- Tobramycin gegen Pseudomonas aeruginosa.

5. Zusammenfassung

Vergleich der Cephalosporine:

Cefazolin ist nach den hier erarbeiteten Ergebnissen bei der Resistenzbestimmung von Enterobacteriaceae die geeignete Prüfsubstanz für folgende Cephalosporin-Antibiotika: Cefazolin, Cefazedon, Cefamandol, Cefoxitin und Cefotaxim. Das Urteil "Cefazolin-sensibel" ist in der Regel auf diese anderen Cephalosporine übertragbar.

Bei Stämmen, die gegen Cefazolin nur mäßig-sensibel oder resistent sind, werden folgende Nachprüfungen empfohlen:

Bei E. coli Bei Enterobacter	Cefamandol, Cefotaxim
Bei Klebsiella Bei Indol-pos. Proteus	Cefoxitin, Cefotaxim

Vergleich der Carboxyl/Acylureido-Penicilline

Das Urteil Carbenicillin-sensibel gegen Pseudomonas aeruginosa ist auf Ticarcillin und Azlocillin, nicht aber auf Mezlocillin übertragbar. Für Carbenicillin-resistente Pseudomonas-Stämme empfiehlt sich eine Prüfung gegen Ticarcillin und Azlocillin.

Ein mit Carbenicillin gegen Enterobacter und Indol-positive Proteus-Arten ermitteltes Ergebnis ist auf Ticarcillin und Mezlocillin, aber nicht regelmäßig auf Azlocillin übertragbar.

Vergleich der Aminoglykoside:

Ein mit Gentamicin gegen Klebsiella ermitteltes Ergebnis ist auch auf Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin übertragbar. Für Gentamicin-resistente Stämme ist eine Resistenzprüfung auf Amikacin angezeigt.

Bei Pseudomonas bedeutet das Urteil Gentamicin-sensibel ebenfalls eine gute Empfindlichkeit auf Tobramycin, Sisomicin, Dibekacin und Amikacin. Für Gentamicin-resistente Pseudomonas-Stämme muß eine Resistenzbestimmung mit Tobramycin und Amikacin erfolgen.

Das Urteil der Resistenzbestimmung von Gentamicin ist bei Enterobacter auf Tobramycin und Sisomicin, nicht aber auf Dibekacin übertragbar. Für Gentamicin-resistente Stämme ist eine Empfindlichkeitsprüfung auf Amikacin durchzuführen.

Bei Indol-positiven Proteus-Arten besteht eine Parallelresistenz und -sensibilität zwischen Gentamicin, Tobramycin, Sisomicin und Dibekacin. Bei Gentamicin-resistenten Stämmen ist eine Resistenzprüfung mit Amikacin erforderlich.

Bei Serratia marcescens darf das Urteil Gentamicin-sensibel nur auf Amikacin übertragen werden. Für Gentamicin-resistente Stämme ist eine Empfindichkeitsprüfung auf Amikacin angezeigt.

6. Literaturverzeichnis

1. Baier, R., Puppel, H.: In-vitro-Untersuchungen von Piperacillin. Med. Klin. 74, 1923-1927 (1979)

2. Basker, M.J., Edmondson, R.A.E., Sutherland, R.: Comparative Antibacterial Activity of Azlocillin, Mezlocillin, Carbenicillin and Ticarcillin and Relative Stability to Beta-Lactamases of Pseudomonas aeruginosa and Klebsiella aerogenes. Infection 7, 67-73 (1979)

3. Crowe, C.C., Sanders, E.: Sisomicin: Evaluation in Vitro and Comparison with Gentamicin and Tobramycin. Antimicrob. Agents Chemother. 3, 24-28 (1973)

4. Dalhoff, A.: 50 Jahre Penicilline. Infection 7, 294-302 (1979)

5. Davies, J.: Bacterial Resistance to Aminoglycoside Antibiotics. 2nd International Symposium on Gentamicin, L.A., Calif., J. Infect. Dis. 124, Suppl. S7-S10 (1971)

6. DIN 58940, Normenausschuß Medizin (NA Med) im DIN (Deutsches Institut für Normung e.V.): Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung von bakteriellen Krankheitserregern (außer Mykobakterien gegen Chemotherapeutika. Beuth, Berlin 30 (1981)

7. Ericsson, H.M., Sherris, J.C.: Antibiotic Sensitivity Testing. Report of an International Collaborative Study. Acta Path. Microbiol. Scand.B Suppl. 217 (1971)

8. Jacoby, G., Sutton, L.: Activity of ß-Lactam Antibiotics against Pseudomonas aeruginosa Carrying R Plasmides Determining Differen ß-Lactamases. Antimicrob. Agents Chemother. 16, 243-245 (1979)

9. Jaron, M., Flensberg, Th.: Die Bedeutung der ß-Laktamasen für die Resistenz von Pseudomonas aeruginosa gegenüber ß-Laktam-Antibiotika: in B. Wiedemann: Die Resistenz gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika. Bericht über das Symposium der Arbeitsgemeinschaft "Resistenz" in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Bad Honnef 28.2. - 1.3.1980, Sasse, Freiburg (1980)

10. Knothe, H.: Die antibakterielle Aktivität von Mezlocillin und Azlocillin. Arzneimittelforschg. 29 (II), 1916-1920 (1979)

11. Knothe, H.: Mikrobiologische Aktivität von Cefoxitin im Vergleich zu anderen ß-Laktam-Antibiotika. Infection 7, Suppl. 1 S21-S24 (1979)

12. Krasemann, C., Werner, H.: ß-Laktamase-Stabilität von Mezlocillin und anderen ß-Laktam-Antibiotika gegenüber Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa in ihrer Beziehung zur In-vitro-Empfindlichkeit. Acylureido-Penicilline: Bericht über das Internationale Symposium Wien 1979

12 a. Labia, R., Kazmierczak, A., Guionie, M., Masson, J.M.: Some bacterial proteins with affinity for cefotaxime. J. Antimicrob. Chemother. 6, Suppl. A, 19-23 (1980)

13. Laufs, R.: Abschlußbericht: Untersuchungen zur Entstehung und Verhütung des Hospitalismus. Vorgelegt für den Bundesminister für Arbeit und Sozialordnung am 11.6.1980

14. Lode, H., Baruch, B., Koeppe, P., Lehmann-Brauns, S.: Neue Entwicklungen bei den Cephalosporin-Antibiotika. Infection 6, Suppl. 2 S197-S202 (1978)

15. Matthew, M.: Charakteristik und Häufigkeit von ß-Laktamasen: in B. Wiedemann: Bericht über das Symposium der Arbeitsgemeinschaft "Resistenz" in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Bad Honnef 28.2. - 1.3.1980, Sasse, Freiburg (1980)

16. Mauff, G., Schaal, K.P., Pulverer, G.: Vergleichende Untersuchungen zur In-Vitro-Aktivität von Sisomicin, Gentamicin und Tobramycin. Infection 4, Suppl. 4 300-304 (1976)

17. Naumann, P., Rosin, H.: Neue Antibiotika - Eigenschaften und Grundlagen ihrer Anwendung. Internistische Welt 4, 129-135 (1979)

18. Naumann, P., Rosin, H., Hagedorn, H.J.: Fortschritte auf dem Gebiet der Antibiotika. Deutsches Ärzteblatt - Ärztliche Mitteilungen 78, 1449-1456 (1981)

19. Ott, J.L., Turner, J.R., Mahoney, D.F.: Lack of Correlation of ß-Lactamase Activity and Resistance of Enterobacteriaceae to Cefamandole and Cefoxitin. XVI. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Ill. 27. - 29. Oct. 1976

20. Otten, H., Plempel, M., Siegenthaler, W.: Antibiotika-Fibel (4. Aufl.), G. Thieme, Stuttgart (1975)

21. Price, K.E., Pursiano, T.A., DeFuria, M.D., Wright, G.E.: Activity of BB-K8 (Amikacin) Against Clinical Isolates Resistant to One or More Aminoglycoside Antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 7, 143-152 (1974)

22. Price, K.E., DeFuria, M.D., Pursiano, T.A.: Amikacin, an Aminoglycoside with Marked Activity Against Antibiotic-Resistant Clinical Isolates, J. Infect. Dis. 134, Suppl. S249-S261 (1976)

23. Richmond, M., Wotton, S.: Comparative Study of Seven Cephalosporins: Susceptibility to Beta-Lactamases and Ability to Penetrate the Surface Layers of Escherichia coli: Antimicrob. Agents Chemother. 8, 219-222 (1976)

24. Richmond, M.H.: Resistance of Pseudomonas aeruginosa to Antibiotics. in: Pseudomonas aeruginosa. Hans Huber Publishers Bern, Stuttgart, Wien (1980)

25. Richmond, M.H.: ß-Laktamasen - Ein Resistenzmechanismus gegen ß-Laktam-Antibiotika. Vortrag auf der Arbeitstagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Frankfurt/Main 22.9.78

26. Richmond, M.H.: ß-Lactamase Stability of Cefotaxime. J. Antimicrob. Chemother. 6, Suppl. A, 13-17 (1980)

27. Robinson, G.N.: 6-APA and the Development of the ß-Lactam Antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 5, 7-14 (1979)

28. Rosenthal, S.L., Freundlich, L.F., Quraishi, M.A.H.: Sensitivity of Gentamicin-Resistant Enterobacteriaceae to Cefamandole and Cefoxitin. Antimicrob. Agents Chemother. 25, 157-161 (1979)

29. Rosin, H., Naumann, P., Reintjens, E., Köhler, M.: Comparative evaluation of five aminoglycosides for treatment. Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 13, 157-167 (1976)

30. Rosin, H.: Parallelresistenz gegen Beta-Laktam-Antibiotika, in: Wiedemann, B. (Hrsg.): Die Resistenz gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika. Bericht über das Symposium der Arbeitsgemeinschaft "Resistenz" in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft e.V., Bad Honnef 28.2. - 1.3.1980, Sasse, Freiburg (1980)

31. Rosin, H.: Zur Empfindlichkeitsprüfung gegen Aminoglykoside. 22. Sitzg. des AA E 10 "Chemotherapeutische Untersuchungsmethoden" des Normenausschuß Medizin (NA Med) des DIN (Deutsches Institut für Normung e.V.), 7.10.1981, Göttingen

32. Simberkoff, P.J.H.M.S., Rahal, J.J. jr.: In Vitro Bactericidal Effectiveness of Four Aminoglycoside Antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 1, 87-94 (1973)

33. Wiedemann, B.: Gentamycin: 10 Jahre Erfahrung - Ausblick. Hrsg.: G. Linzenmeier, P. Naumann, M. Kienitz, W. Siegenthaler. Urban & Schwarzenberg (1976)

34. Wiedemann, B.: Aminoglykosidantibiotika-modifizierende Enzyme. Immun. Infekt. 9, 106-112 (1981)

Lebenslauf

25.2.1954	geboren in Düsseldorf
1960 - 1964	Volksschule in Düsseldorf
1964 - 1973	Gymnasium in Laasphe (Westf.) und Düsseldorf
1973 - 1974	Französisch- und Englischstudium am Institut für Dolmetschen und Übersetzen an der Universität des Saarlandes
1974 - 1982	Studium der Humanmedizin in Clermont-Ferrand/Frankreich und Düsseldorf
6.4.1982	Abschlußexamen Medizin